

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 3 日 (03.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/077281 A1

(51) 国際特許分類: C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00,
G01N 33/53, 33/543, 33/566, 33/576, 37/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02030

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 5 日 (05.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-090053 2001 年 3 月 27 日 (27.03.2001) JP
特願2001-284112 2001 年 9 月 18 日 (18.09.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
東芝 (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA) [JP/JP]; 〒
105-8001 東京都港区芝浦一丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).

県 相模原市 相模原 4 丁目 4-1 2-7 0 3 Kana-
gawa (JP). 橋本 みちえ (HASHIMOTO, Michie)
[JP/JP]; 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 3 丁
目 17-17-106 Tokyo (JP). 三代 俊治
(MISHIRO, Shunji) [JP/JP]; 〒113-0021 東京都文
京区本駒込 1 丁目 2 4-9-3 0 1 Tokyo (JP). 太田
裕彦 (OTA, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒165-0026 東京都中
野区新井 1 丁目 1 3-1 1 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 鈴江 武彦, 外 (SUZUYE, Takehiko et al.); 〒
100-0013 東京都千代田区霞が関 3 丁目 7 番 2 号 鈴
榮特許綜合法律事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, KR, RU, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (DE, ES, FR, GB, GR,
IT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 幸二
(HASHIMOTO, Koji) [JP/JP]; 〒229-0031 神奈川県

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF DETECTING NUCLEIC ACID RELATING TO DISEASE

(54) 発明の名称: 疾患に関連する核酸を検出する方法

(57) Abstract: A method of obtaining data of a nucleic acid from an individual and data of nucleic acid relating to a disease of the individual particularly in case where the above disease relates to a pathogenic microorganism occurring in the individual; and a probe and immobilization substrates (for example, a chip having the probe immobilized thereon). More specifically, a method of obtaining data relating to the reactivity of an individual to a therapy for a disease; and probe-immobilization substrates.

(57) 要約:

本発明は、個体からの核酸および当該個体の疾患に関連する核酸に関する情報を、特に、当該疾患が当該個体に存在する病原微生物に関連する疾患である場合に得るための方法を提供する。本発明は、また、当該方法に使用されるプローブ固定化基体、例えば、プローブ固定化チップなど、を提供する。特に、本発明は、個体の疾患の治療に対する反応性に関する情報を得るための方法およびプローブ固定化基体を提供する。

WO 02/077281 A1

明 細 書

疾患に関連する核酸を検出する方法

技術分野

本発明は、個体から得た疾患に関連する核酸についての情報を得る方法に関する。本発明は、個体の核酸に関する情報、並びに疾患に関して得られる核酸の情報、特に疾患に関連する病原微生物の核酸に付いての情報を得る方法に関する。

また、本発明はプローブ固定化基体、特に前記方法に使用するためのプローブ固定化チップに関する。

背景技術

DNAチップによる遺伝子検査技術が注目は(Beattie et al., Clin Chem 39: 719-22, Fodor et al., Science, 251, 767 (1991), Khrapko et al., FEBS Lett, 256, 118 (1989), and Southern et al., Nucleic Acids Res., 22, 1368 (1994))に開示されている。DNAチップは、配列の異なる複数種類のDNAプローブを固定化した数cm角のガラスやシリコンのチップである。このようなチップ上のDNAプローブに対して、蛍光色素や放射線同位元素(RI)等で標識した試料核酸、あるいは未標識の試料核酸と標識オリゴヌクレオチドの混合物を反応させる。チップ上に固定化されたDNAプローブに対して相補的な配列が試料中に存在すると、チップ上の特定部位において使用された標識に由来する信号が得られる。従って、固定化されたDNAプローブの配列(sequence)と位置が予め分っていれば、試料核酸中に存在する塩基配列(sequence)を調べることができる(Pease et al., Proc. Natl. Acad.

Sci. USA, 91, 5022 (1994), Parinov et al., Nucleic Acids Res., 24, 2998 (1996)。。

患者から得た血液などの試料物質を得、その試料物質から核酸を抽出することにより、その患者固有の核酸が得られる。その患者固有の核酸を、更に、遺伝子解析に供すれば、ある疾病に対する罹患しやすさ、薬の効きやすさ、および／または副作用の生じやすさなど、患者の体質に関する情報を得ることが可能である。その結果、その患者に特異的な情報を得ることが可能である。個々の患者に特異的に設計された治療法を「テーラーメイド医療」という。

テーラーメイド医療を行うに際しては、患者から抽出した試料物質から、より正確かつ簡便にその疾病に対する治療法を予測する方法の開発が求められている。

ここにおいて開示される全ての引用文献および特許公報は、引用することによりここに組み込まれる。

発明の開示

特定疾病に曝された個体の核酸についての第1の情報と前記個体に存在する病原微生物からの核酸についての第2の情報とを得る方法であって、前記病原微生物が当該特定疾患に関連し、以下を具備する方法；

(a) 当該個体からの核酸の抽出物と、第1のプロープと第2のプロープとを具備するプロープ固定化基体とを反応させることと、ここで、前記第1のプロープは当該病原微生物の特定の核酸配列の存在を検出し、前記病原微生物は前記特定疾患に関連し、および前記第2のプロープは前記個体の特

定の核酸の存在を検出する；並びに

(b) (a) の前記反応の結果、もしあれば、前記第 1 のプローブに対して結合した核酸の存在を検出することにより前記第 1 の情報を得ることと、およびもしあれば、前記第 2 のプローブに対して結合した核酸の存在を検出することにより第 2 の情報を得ること。

図面の簡単な説明

図 1 は、本実施例に係る DNA チップの概略図である。

図 2 は、本実施例に係る PNA チップの概略図である。

図 3 は、本実施例に係る方法を示すフローチャートである。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、疾患に曝されている個体からの核酸についての情報を得る方法に関する。当該個体は、前記疾患の初期または後期段階にある個体であってもよい。また、当該個体は、前記疾患に対する罹患が疑われる個体または将来罹患することが疑われる個体であってもよい。

本発明は、当該個体と当該疾患の両者からの核酸情報の相関関係に関する。ここで開示される態様において、当該個体は、例えば、ウイルス、バクテリア、酵母またはマイコプラズマなどの病原微生物に関連する疾患に曝されている。また、本発明は、前記個体に存在する病原微生物から得られた核酸情報と、前記個体からの核酸との相関関係に関する。

従って、1 側面において、本発明は、

個体の特定の疾患に関連する核酸についての情報、特に、前記個体の疾患の治療に対する感受性に関連する核酸につい

ての情報と、

前記個体に存在する病原微生物に由来する前記特的疾患に関連する核酸についても情報とを得るための方法を提供する。

また、本発明は、前記個体からの核酸および前記病原微生物からの核酸の同定において使用される特異的核酸プローブに関連する。

幾つかの態様において、当該核酸プローブは、チップのような基体に固定化されている。また、本発明は、当該方法において使用するための、プローブ固定化基体、例えば、プローブ固定化チップ、に関する。その他の基体、例えば、DNAキャピラリー電気泳動装置、ビーズなど、メンブレンベースアレイ、マイクロタイタープレート、電極、半導体を基礎とするデバイスなど、導波性物質など、表面プラズモン共鳴 (Surface plasmon resonance; 以下 SPR と記す)、クォーツクリスタルマイクロバランス (Quartz crystal microbalance; 以下 QCM と記す)、および質量分析 (Mass-spectroscopy) も本発明に使用され得る。更に、対立遺伝子特異的オリゴハイブリダイゼーション、制限方法 (マイクロタイターアレイ・ダイアゴナル・ゲル電気泳動; microtitierarray diagonal gel electrophoresis)、ライゲーション法 (パッドロックプローブ (padlock probe)、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、色素標識オリゴヌクレオチドライゲーション)、ヌクレオチドインコーポレーション (ミニシーケンシング、テンプレート・ディレクテッド・ダイターミネーションアッセ

イ(template-directed dye-termination assay))、およびインベダーアッセイ(invader assay)も、本発明で 사용할 수 있는 것이 가능하다. 他的一般적인 용액에서의 하이브리다이제이션 기술도 본 발명において 사용할 수 있는 것이 가능하며、예를 들어、증폭법(폴리머라제 연쇄 반응; PCR)、리가제 연쇄 반응(LCR)、핵산 배열 베이스 증폭(nucleic acid sequence-based amplification; NASBA)、스트랜드 디스플레이스먼트 증폭(strand displacement amplification; SDA)、루프 매디에이트·이소서멀 증폭(loop-mediated isothermal amplification; LAMP)、핵산의 등온 키메라 프라이머 개시 증폭(isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids; ICAN)、当該固体および当該病原微生物의 핵산을 검출하기 위해 사용할 수 있는 분기된 DNA 등이 사용될 수 있다.

前記個体から採取される核酸を含む試料物質は、全血、血液、血清、白血球、尿、便、精液、唾液、生検組織、培養細胞、喀痰等を用いてもよい。好ましい試料は血液である。また、試料物質は、疾患の治療に対する感受性と関連する前記個体に由来する核酸と、前記個体に存在する病原微生物に関連する核酸とを共に含むことが好ましい。ここで、前記病原微生物は前記疾患と関連している。また、試料は、必要に応じて、ホモジネートおよび抽出等の必要な任意の前処理を行ったものであってもよい。このような前処理は、対象となる生物試料に応じて当業者によって選択され得るであろう。

ここで開示する事例となる態様においては、まず、ヒトか

ら全血試料 (w h o l e b l o o d s a m p l e) を採取する。次に、この採取された全血試料から、例えば、Q I A a m p D N A B l o o d M i d i K i d (登録商標、Q I A G E N、東京、日本) などの市販のヒトゲノム抽出用キットを用いてヒトゲノム由来と、前記ヒトに存在するウイルスゲノム由来の核酸を共に抽出する。ある態様においては、目的とする配列を含む核酸を増幅する。続いて、得られた増幅産物をプローブ固定化チップに対してハイブリダイズし、更にそのプローブ固定化チップに対して結合する核酸を検出することによって、得られた増幅物を解析する。このようにして、前記個体からの特定の疾患に関連する核酸の情報が、前記個体に存在する病原微生物から得られる特定疾患に関連する核酸についての情報と共に得られる。

上記の方法では、ヒト個体の例について記載したが、個体はヒトに限定するものではない。本発明の態様に従うと、対象となる「個体」の例は、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ブタ、ヒツジ、又はサルを含む任意の哺乳動物であり得る。しかしながらヒトが最も好適な個体である。また、本発明の側面に従うと、個体は健康な個体であっても、何らかの疾患に罹患している個体であってもよい。しかしながら、一般的には、病原微生物と、個体が有する核酸の型によって引き起こされる疾患に罹患している個体に対して行うことによって、本発明に従う方法は、より有効に使用されるであろう。本明細書において使用される「特定の疾患」の語は、病原性微生物、例えば、ウイルス、バクテリア、酵母またはマイコプラ

ズマに関連する疾病並びに腫瘍学的疾患を含み、好ましくは、病原微生物に関連する疾患をいい、より好ましくは、当該疾患に罹患している個体に含まれる核酸の型および／またはそのような核を含む遺伝子の発現の有無に依存して、その発症および治療効果等が左右される疾患である。しかしながら、これらの疾患に特に限定されるものではない。

ここで使用される「標的核酸」の語は、検出および／または解析したい配列を含む核酸をいう。

本発明の態様に従って、抽出される個体由来核酸は、個体に由来する核酸であればよく、DNAであってもRNAであってもよく、ゲノムDNAであってもよい。また、抽出される病原微生物由来核酸は、対象となる病原微生物に由来する核酸であればよく、DNAであってもRNAであってもよい。

試料物質から核酸成分を抽出する方法は、上記の手段に特に限定されるものではなく、フェノールークロロホルム法等の液-液抽出法や担体を用いる固液抽出法を用いることもできる。また、これに限定するものではないが、例えば、核酸抽出方法QIAamp (QIAGEN社製) またはゲノムDNA精製キット (Promega社製)、スマイテスト (住友金属社製) 等の市販のキットを利用することが可能である。続いて、PCRなどの増幅操作を行ってもよく、または行わなくてもよい。

抽出された核酸成分がRNAである場合、直接HCV-RNAを試料核酸として用いても良いし、RNAから逆転写酵素を用いてcDNAを作成した後試料核酸として用いても良

い。この場合も、個体由来の核酸と病原微生物由来の核酸を分離せずに行ってもよく、例えば、上述の方法において、Q I A a m p D N A B l o o d M i d i K i dを用いて抽出を行った後に、逆転写を行い、続いてP C R増幅を行ってもよい。

本発明の態様に従って行う増幅は、それ自体公知の一般的に核酸を増幅する手段であれば何れでもよく、ポリメラーゼ連鎖反応（以下P C Rと記す）により行うことが好ましい。また、試料物質が十分な量の核酸を含んでいれば、増幅することを省略してもよい。

本発明の態様に従って使用し得るプローブ固定化チップなどのプローブ固定化基体は、互いに異なる塩基配列を有する第1プローブ及び第2プローブを基体上に固定化してなるプローブ固定化チップである。前記第1プローブは、特定疾病に関連する病原微生物に由来する特定の核酸配列の存在を検出するためのプローブである。前記第2プローブは、前記特定疾病に関連し、個体に由来する特定の核酸配列の存在を検出するためのプローブである。

このようなプローブ固定化基体は、個体と病原微生物という異なる2の由来から得た核酸に関して同一の基体を用いることにより解析を同時に行うことが可能である。このようなプローブ固定化チップは本出願人によって始めて開示されるものである。本発明従うと、このようなプローブ固定化基体も本発明の1側面として提供される。

本発明の態様に従うプローブ固定化チップにおいて、第1

プローブは、例えば、ヒト患者からの全血などの試料物質中に含まれる病原微生物由来の核酸配列の存在を検出するものである。そのようなプローブは、対象となる個体（例えば、ヒト患者）が感染している可能性のある病原微生物に由来する染色体DNA、遺伝子（RNA）に対応する塩基配列を有していてもよく、又はそのcDNA又はcRNA、染色体DNA、RNA、cDNAおよびcRNAの断片又はそれらの相補配列に対応する塩基配列を有していてもよい。

また、試料物質中の病原微生物の量の測定も前記した第1プローブ、すなわち病原微生物に由来する核酸配列、その断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列を有するプローブを用いて測定することが可能である。

更に、前記第1プローブは、試料物質中の前記病原微生物の存在のみならず前記病原微生物の遺伝子変異を検出するプローブであることが望ましい。

試料物質中の病原微生物が発現した核酸（RNA）の測定も前記した第1プローブ、すなわち病原微生物に由来する核酸配列、その断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列を有するプローブを用いて測定が可能である。この場合の核酸鎖はRNA又はcDNA又はcRNAを検出あるいは定量することができる。

当該病原微生物がウイルスである場合の1態様においては、ウイルスの増殖期には特定の遺伝子が大量に発現されるので、その発現パターン（量、質）を測定すると薬効を予測することが可能になる。

本発明の態様に従うプローブ固定化チップにおいて、第2プローブとしては、個体が有する、疾病に関わる染色体DNA配列、遺伝子（RNA）又はそのcDNA又はcRNA、それらの断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列が挙げられる。個体が有する「疾病に関わる核酸配列」とは、前記個体の細胞内にある染色体中に存在する核酸配列であり、治療に対する反応性を予測できる核酸配列である。より詳しくは、当該核酸配列は、例えば疾病に対する個体の反応性を予測したり、投与する薬の効きやすさおよび／または副作用の生じやすさ等を決定する核酸配列である。

第2のプローブにより、個体における特定の核酸配列の存在並びに特定の遺伝子の発現量および個体における遺伝子の発現パターンなどを検出することが可能である。

本発明に従う第1プローブまたは第2プローブは、少なくとも11塩基、好ましくは少なくとも12塩基、より好ましくは少なくとも13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、および30塩基の長さの塩基配列を有するものであることが望ましい。基体に固定化する塩基配列の長さが過度に長いと、1個の塩基の相違を識別することが困難になる。一方、基体に固定化する塩基配列の長さが過度に短いと試料中に含まれる塩基配列の塩基配列の決定が困難になる。

また、第1プローブ又は第2プローブとしては、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、ペプチド核酸（PNA）、メチルフォスホネート核酸、S-オリゴなどの

オリゴヌクレオチドや、cDNA、cRNAなどのポリヌクレオチドなどの核酸を用いることができる。

本発明の態様に従うと、プローブ固定化基体は、基板、多孔質体(Beattie et al., Clin. Chem., 41, 700 (1995))、マイクロタイタープレート(Kawai et al., Anal. Biochem., 209, 63 (1993))、ビーズ(Mirkin et al., Nature, 382, 607 (1996))、球状物質、粒子状物質、磁性体、磁気ビーズ(Miller et al., J. Magnet. Magn. Mater., 225, 138 (2001))、DNA capillary electrophoresis chip (Chou et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 96, 11 (1999))、メンブランベースアレイ(Lemieux et al., Molecular Breeding, 4, 277 (1998))、半導体を基礎にしたデバイスなど(Thewes et al., 2002 IEEE International Solid-State Circuits Conference, 350 (2002))、導波性物質など(Piunno et al., Anal. Chim. Acta, 288, 205 (1994))、SPR(Nelson et al., Anal. Chem., 73, 1 (2001))、QCM(Ito et al., Anal. Chim. Acta, 327, 29 (1996))、質量分析(Amexis et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 98, 12097 (2001))等で形成された基体に、前記塩基配列からなる第1プローブ及び第2プローブを固定化することによって作成することができる。核酸を固定化すべき基体の材質、大きさ、形状などは特に限定されるものではなく、核酸を固定化することが可能な任意の基体を使用してよい。前記プローブ固定化基体を用いた試料物質中の核酸の配列の検出は、例えば、個体から採取した試料物質から核酸成分の抽出を行った後、前記試料核酸とプローブ固定化チップなどのプローブ固定化基体とを接触させ、プローブ固定化基体上のプローブと

試料核酸とのハイブリダイゼーション反応を検知すればよい。

本発明は、前記プローブ固定化チップ上のプローブと試料中の核酸成分とのハイブリダイゼーション反応を検知するための手段として、主に、(1) 標識物質を用いる方法、および(2) 電気化学的方法の2種類を包含してもよい。

(1) の標識物質を用いる方法の場合には、試料核酸は、FITC、Cy3、Cy5若しくはローダミンなどの蛍光色素、またはビオチン、ハプテン、オキシダーゼ若しくはポスファターゼ等の酵素、またはフェロセン若しくはキノン類等の電気化学的に活性な物質で標識される。或いは前述した物質で標識したセカンドプローブを用いることで検出を行う。複数の標識物質を同時に使用してもよい。

(2) の電気化学的方法の場合、プローブを固定化する基体として導電性物質を用い、プローブ固定化チップを電極として使用する。この電極を用いたハイブリダイゼーション反応の存在の検出は他の一般的な電気化学的検出法と同じように、この電極の他に、対極や参照極を使用する。参照極を配置する場合、例えば、銀/塩化銀電極や水銀/塩化水銀電極などの一般的な参照極を使用し得る。異なる塩基配列を有するプローブは、それぞれ別々の異なる導電性基体に固定化して同一の基板などに配設されたチップを構成してよい。これにより精度の高い測定を行うことが可能である。その場合、各電極から得られる電気化学的信号がどのプローブに対応したものであるのか検知する。

幾つかの態様においては、試料物質から抽出した核酸成分

とプローブ固定化チップに固定化されたプローブとのハイブリダイゼーション反応は、例えば、以下のように行う。即ち、ハイブリダイゼーション反応溶液は、イオン強度 0.01 ~ 5 の範囲で、pH 5 ~ 10 の範囲の緩衝液中で行う。この溶液中にはハイブリダイゼーション促進剤である硫酸デキストラン、並びに、サケ精子 DNA、牛胸腺 DNA、EDTA および界面活性剤などを添加してもよい。ここに抽出した核酸成分を添加し、90℃以上で熱変性させる。プローブ固定化チップの挿入は、変性直後、あるいは0℃に急冷後に行ってもよい。また、基体上に液を滴下することでハイブリダイゼーション反応を行うことも可能である。反応中は、攪拌、あるいは振とうなどの操作で反応速度を高めてもよい。反応温度は、例えば、10℃~90℃の範囲で、反応時間は1分以上1晩程度で行えばよい。ハイブリダイゼーション反応後、電極を取り出し洗浄を行う。洗浄には、例えば、イオン強度 0.01 ~ 5 の範囲で、pH 5 ~ 10 の範囲の緩衝液を用いる。

(1) の標識物質を用いる方法の場合、ハイブリダイゼーション反応の検出は、標識の種類に応じた適宜の検出装置を用いて、試料中の標識された塩基配列又は2次プローブ中の標識を検出することによって行う。標識が蛍光物質の場合には、例えば、蛍光検出器を用いて標識を検出すればよい。

(2) の電気化学的方法の場合、以下のような手順で検出を行う。基体は洗浄後、電極表面に形成した二本鎖部分に選択的に結合する二本鎖認識体を作用させ、電気化学的な測定を行う。ここで用いられる二本鎖認識体は特に限定されるも

のではないが、例えば、ヘキスト 3 3 2 5 8、アクリジンオレンジ、キナクリン、ドウノマイシン、メタロインターカレーター、ビスアクリジン等のビスインターカレーター、トリスインターカレーターおよびポリインターカレーター等を用いることが可能である。更に、これらのインターカレーターを電気化学的に活性な金属錯体、例えば、フェロセン、ビオロゲン等で修飾しておくことも可能である。DNA 結合物質の濃度は、その種類によって異なるが、一般的には $1 \text{ ng} / \text{mL} \sim 1 \text{ mg} / \text{mL}$ の範囲で使用する。この際には、イオン強度 $0.001 \sim 5$ の範囲で、 $\text{pH} 5 \sim 10$ の範囲の緩衝液を用いる。電極を二本鎖認識体と反応させた後、洗浄し、電気化学的な測定を行う。

電気化学的な測定では、二本鎖認識体が電気化学的に反応する電位以上の電位を印加し、二本鎖認識体に由来する反応電流値を測定する。この際、電位は定速で掃引するか、あるいはパルスで印加するか、あるいは、定電位を印加することができる。測定には、例えば、ポテンショスタット、デジタルマルチメーターおよびファンクションジェネレーター等の装置を用いて電流、電圧を制御する。得られた電流値を基に、検量線から標的核酸の濃度が算出され得る。

電極を用いた塩基配列検出装置は、例えば、核酸抽出部、核酸反応部、二本鎖認識体反応部、電気化学測定部および洗浄部等から構成される。

また、電気化学的な手法に基づく DNA チップの他の例は、例えば、以下の文献に開示されている (Hashimoto

et al. 1994, Wang et al. 1998)。橋本らは、DNAプローブで修飾された金電極と電気化学的に活性な色素を用いる配列特異的遺伝子検出を報告した。色素に由来する陽極の電流は、標的DNAの濃度に相關する。ワンらは、インディケーターフリーの電気化学的なDNAのハイブリダイゼーションを報告した。このバイオセンサーの構成は、カーボンペースト電極へのイノシン置換プローブ（グアニンを含まない）の固定化と、当該標識のグアニン酸化ピークの存在による二重鎖の形成のクロノポテンシヨメトリック検出を含む。これらの文献は引用することにより本明細書に組み込まれる。

電気化学的な手法は試料核酸の標識が不要である。また検出は電気信号を測定することによって行われる。従って、蛍光検出に必要とされるような複雑なシステムは不要である。従って、このような手法ではシステムの小型化も期待できる。

以上のような本発明の態様に従うと、患者などの個体から採取した血液などの試料物質から、患者自体が持つ前記疾病に関わる核酸配列と、患者が感染した病原微生物の核酸配列に関する情報とを簡便に得ることが可能である。

本発明の態様に係るプローブ固定化基体は、疾病に曝された個体における適切な治療方法を予測するために使用される。当該プローブ固定化基体は、同一の基体上に固定化された第2のプローブと第1のプローブを具備する。第2のプローブは、個体の細胞内にある染色体中に存在する前記疾病にリンク（連鎖）する核酸配列に関する情報を得るためのプローブ

(第2プローブ)であり、第1のプローブは、前記疾病を誘起する病原微生物の核酸配列に関連する情報を得るためのプローブ(第1プローブ)である。当該プローブ固定化基体の長所により、個体から抽出した試料物質から、前記個体および病原微生物に由来する特定の疾病および/または特定の疾患の治療の反応性の予測に関連する情報を共に且つ簡便に得ることが可能である。

幾つかの態様において、当該方法およびプローブ固相化基体は、C型肝炎の治療効果を予測することが可能である。もう1つの態様は、AIDSの治療を評価する(例えば、HIVの定量および変異の検出等)ために使用される当該方法およびプローブ固定化基体である。更なる態様は、B型肝炎の治療を評価する(例えば、HBVの定量、型および変異の検出等)ために使用される当該方法およびプローブ固定化基体である。

例えば、C型肝炎に感染すると、肝硬変を経て肝癌に進行することが知られている。その治療法の1つにインターフェロン(以下、IFNと記す)を投与するIFN治療がある。多くはIFN α および β が治療に使用されている。しかし、IFNの有効性には大きなばらつきがあることが知られている。例えば、日本人のヒト患者ではIFN治療は約2~3割の人にしか効果がなく、効果があっても非常に強い副作用が報告されている。このような個体の違いによる治療効果の違いは、個体が感染したC型肝炎ウイルス(以下、HCVと記す)の遺伝子型(J. Clin. Microbiol.,

34, 2516 (1996)) 及びウイルス量と、個体自身が有する核酸配列の個体差に起因していると考えられる。

HCVの異なる領域のヌクレオチドおよび予測されるアミノ酸配列の比較を基に、少なくとも6つの主な遺伝子型が報告されている(Forns et al., J. Clin. Microbiol., 34, 2516 (1996), Andonov et al., J. Clin. Microbiol., 33, 254 (1995))。

従って、本発明の態様に従って、C型肝炎に対するIFN治療の効果を予測することが可能である。ここで、本明細書において「インターフェロン(IFN)」とは、インターフェロン α 、 β 、 γ および/または ω を示す語として使用する。例えば、感染したウイルスの型が1b型(日本人に多い)の場合にはIFN治療の効果は少ない。これは、血清中のHCV-RNA、HCV抗体、GOPおよびGPTが、IFN療法により減少されないことを意味する。2a型の場合には治療の効果はより高い。これは、血清中のHCV-RNA、HCV抗体、GOPおよびGPTがIFN療法により減少することを意味する。また、ウイルス量が 10^6 copy/mL以上と多い場合にも効果が少ない。従って、感染したウイルスの遺伝子型及びウイルス量を核酸レベルで調べるための第1プローブを使用する。

例えば、試料物質中のC型肝炎ウイルス(以下、HCVとも記す)の核酸配列の存在の検出に用いられるプローブとしては、HCV-RNA、その断片またはそれらの相補配列、に対応する塩基配列が挙げられる。本発明の態様に従うプローブは、望ましくは、HCV-RNAの遺伝子型または変異

を検出するための少なくとも11塩基、好ましくは少なくとも12塩基、より好ましくは少なくとも13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および30塩基の配列を有する。或いは、また、当該プローブは、少なくとも30、好ましくは約40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000塩基よりも長くても、HCVゲノムの検出には好ましい。11から30の長さがチップ形成には適切であり、30塩基よりも長いプローブは一般的なハイブリダイゼーション形成に適切である。例えば配列表に示される配列番号1、2、3、4またはそれらの相補配列に対応する塩基配列を有するものを用いることが可能である。これらの配列は、全てのHCVの遺伝子型においてもっとも保存されている(Andonov et al., J. Clin. Microbiol., 33, 254 (1995))。

また、前記第1プローブは、試料物質中の前記病原微生物の存在のみならず前記病原微生物の遺伝子変異を検出するプローブを使用することも好ましい。C型肝炎の場合、ウイルスの核酸配列の特定の部位の変異によってIFN治療の効果が異なることが報告されている(Nagayama et al., Hepatology, 31, 745 (2000))。試料物質中のウイルスの核酸配列の特定の部位の変異を検出するための第1プローブの例は、Hepatology, 31, 745 (2000)に記載のHCVのpoly proteinの434、580、938、962、1176、あるいは2774番目のアミノ酸の相違を決定する塩基配列を有するプローブを用いることが可

能である。肝細胞癌（以下HCCと記す）患者からのHCV-1bのゲノム配列は、無症候性キャリア（以下ASCと記す）からのものよりも、より多くが変異型残基を有する傾向がある。これらを使用することにより精度の高い予測が可能となる。

上述の通り、HCVの遺伝子型によってIFN治療の効果が異なることが報告されている。従って、第1プローブは、HCV-RNA、その断片またはそれらの相補配列、に対応する塩基配列であってもよい。例えばHCVの1型（配列番号5）、2型（配列番号6）、3型（配列番号7）の遺伝子型をそれぞれ特異的に検出するプローブを、検出したい遺伝子型に応じて第1プローブとして用いてもよい。即ち、それぞれ配列表に示される配列番号5、配列番号6、配列番号7またはそれらの相補配列に相当する配列を有する核酸を第1プローブとして用いてもよい。

遺伝子型を検出可能なプローブを用いる際は、異なる遺伝子型に対応する複数のプローブを基体上に同時に固定化して用いることにより精度の高い検出が可能となる。

また、試料物質中の病原微生物の遺伝子型を検出するには、1態様においては、試料物質中の病原微生物の核酸配列に対して予めその遺伝子型に特徴的なプライマーを用いてPCR反応を行い、その後それらの遺伝子型を考慮することなしに全てのC型肝炎ウイルスを検出することが可能なユニバーサルプローブを固定化したプローブで検出することも可能である(Andonov et al., J. Clin. Microbiol., 33, 254 (1995))。

C型肝炎の場合は、センス鎖としては配列番号8あるいは配列番号9に示される塩基配列のものを用いて、アンチセンス鎖として1a型には配列番号10、1b型には配列番号11、2a型には配列番号12、2b型には配列番号13、3a型には配列番号14の塩基配列のものを用いてPCR反応を行い、ユニバーサルプローブとして配列番号15の塩基配列のものを用いてもよい。

試料物質中の病原微生物の量の測定も前記した第1プローブ、すなわち病原微生物に由来する核酸配列、その断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列を有するプローブを用いて測定することが可能である。

例えばC型肝炎の場合は血液中のHCV量によってIFN療法の効果が異なることが報告されている(J. Clin. Microbiol., 33, 254 (1995))。

INFは、その患者が血清中に有するHCVが 10^6 コピー/mLを超えると、効果を得られにくい(Yeh et al., J. Med. Biol., 66, 481 (2002))。そこで、ウイルス量を定量的に評価するためのプローブとしても、HCV-RNA、その断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列が挙げられる。ウイルス量は試料物質中の核酸を蛍光標識している場合にはチップ上のプローブと試料物質中の核酸をハイブリダイズさせた後に基体上における標識の蛍光強度から濃度を算定する。電気化学的な方法を用いる場合は、チップ上のプローブと試料物質中の核酸をハイブリダイズさせた後、チップから得られる電流値から濃度を算出する。

本発明のプロープ固定化チップにおいて、第1プロープとして上記したプロープ、配列番号5、6および/または7を用いれば、個体が感染した病原微生物のウイルスの遺伝子型又はウイルス量、特定部位の変異、発現遺伝子の量と質などの知見が得られ、ウイルスの型が日本人に多い1b型であればIFN療法の効果は少ないが2a型であれば効果的に作用すること、またウイルス量が 10^6 copy/mL以上と多い場合にはIFN療法の効果が少ないと予測でき、それにより前記個体に対するIFN療法の有効性を予測することができる。

C型肝炎に関するIFN治療の効果を予測する別の方法を、本出願人は特願2001-62371号及び特願2001-62372号で報告している。即ち、ヒト遺伝子のMxAたんぱく質をコードする遺伝子のプロモーター領域、即ち、MxAのプロモーター領域の-88位（以下、MxA-88と記す）に存在する特定の塩基多型（single nucleotide polymorphism、以下SNPと記す）がIFN治療効果の大小を決定するため、そのSNPを調べることによりIFN治療効果の大小を予測する方法である。即ち、INFは、MxAプロモーター領域のSNPの特定の型を有する患者においては有効である。したがって、そのSNPの存在をチェックすることにより、IFN療法の効果が評価される。従って、本発明の1態様において、個体の核酸を検出するための第2のプロープが、MxAにおけるSNPを検出するものが使用される。

29 ; 695 - 700 , 1998) 。 MBL は、生来の免疫系の重要な因子であり、遺伝子多型が存在する。MBL 遺伝子型のグループ「XB」は、IFN に反応しない。ローセンは、MBL の配列について報告している (Immunology, 93, 421 (1998)) 。この文献は引用することにより本明細書に組み込まれる。従って、上記のような Mx A たんぱく質をコードする遺伝子のプロモーター領域の遺伝子診断の共に、またはそれに代わってマンノース結合レクチン (以下、MBL と記す) の遺伝子に関する遺伝子診断を行ってもよい。

IFN の効果に影響を及ぼす MBL の多型部位は、MBL 遺伝子のプロモーター領域の - 221 位 (以下、MBL - 221 と記す) と、MBL 遺伝子のエクソン 1 のコドン 52、54 および 57 に存在する。ここで「- 221 位」の表記は、MBL 遺伝子の転写開始部位を +1 とした場合の位置である。

MBL - 221 の遺伝子型の取り得る塩基は、C または G であり、C の場合にはタイプ X と称し、G の場合にはタイプ Y と称す (この命名法はマッドセンらに従う ; Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, et al. 「プロモーターと構造遺伝子との間の相互作用はヒトマンナン結合蛋白質の最低血清レベルをコントロールする」 J Immunol 1995 ; 155 : 3013 - 20) 。この文献は引用することにより本明細書に組み込まれる。

また、MBL 遺伝子のエクソン 1 のコドン 52、54 およ

び57は、構造遺伝子であるコラーゲン様ドメイン内に存在する。コドン52の取り得る遺伝子型は、CGTまたはTGTであり、マッドセンらの分類によると前者がタイプA、後者がタイプDである。同様に、コドン54の取り得る遺伝子型は、GGCまたはGACであり、同分類によると前者がタイプA、後者がタイプBである。また、コドン57の取り得る遺伝子型はGGAまたはGAAであり、同分類によると前者がタイプA、後者がタイプCである。これら全てコドンにおいて、タイプAは野生型対立遺伝子であり、その他のタイプB、CおよびDは変異型対立遺伝子である。コドン52、54および57の対立遺伝子が全てタイプAである場合には、他の場合、即ち、少なくとも何れかの対立遺伝子がタイプAではない場合に比較してIFNの効果は高い。

上記MBL-221がタイプYであり、且つコドン52、54および57の対立遺伝子がタイプAである、YA-YAホモ接合である患者の場合、他のタイプの患者に比べてIFNの効果は得られやすい。また、上記MBL-221がタイプYであり、且つコドン52、54および57の対立遺伝子の何れかがタイプAではない場合、即ち、YnonA-YAヘテロ接合またはYnonA-YnonAホモ接合である患者の場合には、YA-YAホモ接合の患者に比べてIFNの効果は得られにくい。

以上の知見から第2プローブを決定することが可能である。

当該疾患がC型肝炎であり、当該薬剤がIFNである1態様において、個体の核酸に対するハイブリダイゼーションに

において使用される（プローブ固定化チップ上での使用も含む）第2のプローブは、上述したようなM x AプロモーターのSNPを検出するプロモーターである。当該疾患がC型肝炎であり当該薬剤がIFNであるその他の態様においては、個体の核酸に対するハイブリダイゼーションにおいて使用される（プローブ固定化チップ上での使用も含む）第2のプローブは、上述したように、IFNの効果に関連するMBLの多型を検出するプローブである。

455位と420位に存在するSNPを含むヒトM x A遺伝子のプロモーター領域のこれらの塩基配列の各々がIFN療法の効果に関連する。従って、配列番号16、17、18、19、37、38、39および40により示される塩基配列となる態様において、第2のプローブは以下からなる群より選択される：

(at455) 下記配列表の配列番号16に示される塩基配列、

(bt455) 前記(at455)に示される塩基配列中の455位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は1以上の塩基が付加された修飾塩基配列；MBLの多型を検出するための修飾されたプローブはMBLをコードする個々の核酸に対してハイブリダイズできる能力を維持している。修飾されたプローブに使用される当該ハイブリダイゼーション条件は一般的なプローブのそれとは異なる。望ましくは、本発明に従う修飾されたプローブは、HCV-RNAの遺伝子型または変異を検出するための少なくとも11塩基、好ましくは少なくとも12塩基、より好ましくは少なくとも13、14、15、16、

17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および30塩基の配列を有する。或いは、また、当該プローブは、少なくとも30、好ましくは約40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000塩基よりも長くても、HCVゲノムの検出には好ましい。11から30の長さがチップ形成には適切であり、30塩基よりも長いプローブは一般的なハイブリダイゼーション形成に適切である。

(ct455) 配列番号 16 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt455) 配列番号 16 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(et455) 前記(at455)～(dt455)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag455) 下記配列表の配列番号 17 に示される塩基配列、

(bg455) 前記(ag455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg455) 配列番号 17 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg455) 配列番号 17 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(eg455) 前記(ag455)～(dg455)から選択される塩基配列の相補配列

(aa455) 下記配列表の配列番号 18 に示される塩基配列、

(ba455) 前記(aa455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca455) 配列番号 18 の 441~455 位に示される配列を含む塩基配列、

(da455) 配列番号 18 の 449~459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ea455) 前記(aa455)~(da455)から選択される塩基配列の相補配列

(ac455) 下記配列表の配列番号 19 に示される塩基配列、

(bc455) 前記(ac455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc455) 配列番号 19 の 441~455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc455) 配列番号 19 の 449~459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ec455) 前記(ac455)~(dc455)から選択される塩基配列の相補配列、

からなる群より選択される塩基配列を使用してもよい。

配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39 及び配列番号 40 の塩基配列は、ヒト Mx A 遺伝子のプロモーター領域を包含する塩基配列であり、これらの塩基配列の 455 位および 420 位に存在する SNP が IFN 療法の効果に対する

応答性に関与している

配列番号 16 ～ 19 の塩基配列は 455 位の塩基を除き共通の配列を有する。配列番号 16 の 455 位はチミンである。配列番号 17 の 455 位はグアニンである。また、配列番号 18 の 455 位アデニンである。配列番号 19 の 455 位はシトシンである。

これらの 455 位の塩基がチミンである配列番号 16 の核酸配列を有する HCV 感染者は、IFN 療法が有効であるのに対して、455 位の塩基がチミンである配列番号 16 の核酸配列を持たない HCV 感染者は、IFN 療法が有効でない。つまり、455 位の塩基配列がチミンである配列番号 16 の核酸と、455 位の塩基配列がグアニンである配列番号 17 の核酸をヘテロ接合で有する（以下、G/Tヘテロと略記する）HCV 感染者、又は 455 位の塩基配列がチミンである配列番号 16 の核酸をホモ接合で有する（以下、T/Tホモと略記する）HCV 感染者と比べて、455 位の塩基配列がグアニンである配列番号 17 の核酸をホモ接合で有する（以下、G/Gホモと略記する）HCV 感染者は IFN 療法が有効でない。

あるいは、T/non-Tヘテロ又は T/Tホモの HCV 感染者と比べて、455 位の塩基配列がチミンでない MxA 遺伝子のプロモーター領域をホモ接合で有する HCV 感染者（以下、non-T/non-Tホモと略記する）は、IFN 療法が有効でないことが示された。non-T/non-Tホモの組み合わせとしては G/G、G/A、G/C、A/

A、A/C、C/Cがある。T/non-Tの組み合わせとしては、T/G、T/A、T/Cがある。

配列番号37～40の塩基配列は425位の塩基を除き共通の配列を有する。配列番号37の425位はアデニンである。配列番号38の425位はシトシンである。また、配列番号39の425位はチミンである。配列番号40の425位はグアニンである。

本発明のプローブ固定化チップにおいて、個体の有する核酸の配列を検出する第2プローブとして前記SNP部位を含み当該SNP部位の塩基配列がチミンである配列番号16の塩基配列、その断片又はそれらの相補配列（(at455)～(et455)）を使用すると、個体が有するヒトMxA遺伝子のプロモーター領域を包含する塩基配列の前記SNP部位がチミンであるか否かを治療の前に調べることができる。それにより前記個体に対するIFN療法の有効性を予測することができる。

従って、IFN療法の実施に先立って、例えばHCV感染者が有するヒトMxA遺伝子のプロモーター領域を包含する塩基配列における前記SNP部位の塩基を決定することによって、該HCV感染者に対して、IFN療法が有効性を検知することができる。

また、本発明のプローブ固定化チップにおいて、個体の有する核酸の配列を検出する第2プローブとして、前記SNP部位を含み、当該SNP部位の塩基配列がグアニンである配列番号17の塩基配列、その断片またはそれらの相補配列

((a g 4 5 5) ~ (e g 4 5 5)) 又は当該 S N P 部位の塩基配列がアデニンである配列番号 1 8 の塩基配列、その断片またはそれらの相補配列 ((a a 4 5 5) ~ (e a 4 5 5))、又は当該 S N P 部位の塩基配列がシトシンである配列番号 1 9 の塩基配列、その断片またはそれらの相補配列 ((a c 4 5 5) ~ (e c 4 5 5)) を用いれば、個体が有するヒト M x A 遺伝子のプロモーター領域を包含する塩基配列の前記 S N P 部位の配列を調べることができ、それにより前記個体に対する I F N 療法の有効性を予測することができる。(特願 2 0 0 1 - 6 2 3 7 1 号及び特願 2 0 0 1 - 6 2 3 7 2 号)。

当該疾患が C 型肝炎であり、当該薬剤が I F N である 1 態様において、個体の核酸に対するハイブリダイゼーションにおいて使用される(プローブ固定化チップ上での使用も含む)第 2 のプローブは、以下;

(aa420) 下記配列表の配列番号 37 に示される塩基配列、

(ba420) 前記(aa420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca420) 配列番号 37 の 415~425 位に示される配列を含む塩基配列、

(da420) 前記(aa420)~(ca420)から選択される塩基配列の相補配列

(ac420) 下記配列表の配列番号 38 に示される塩基配列、

(bc420) 前記(ac420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を

除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc420) 配列番号 38 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc420) 前記(ac420)～(cc420)から選択される塩基配列の相補配列

(at420) 下記配列表の配列番号 39 に示される塩基配列、

(bt420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct420) 配列番号 39 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt420) 前記(at420)～(ct420)から選択される塩基配列の相補配列

(ag420) 下記配列表の配列番号 40 に示される塩基配列、

(bg420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg420) 配列番号 40 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg420) 前記(ag420)～(cg420)から選択される塩基配列の相補配列

からなる群より選択される塩基配列が使用されてもよい。

これらの 425 位の塩基がアデニンである配列番号 37 の核酸配列を有する HCV 感染者は、IFN 療法が有効である

のに対して、425位の塩基がアデニンである配列番号37の核酸配列を持たないHCV感染者は、IFN療法が有効でない。配列と有効性に関する詳細は、上述の455位のSNPのための記載と同様に理解することができるであろう。

また更に、前記疾病がIFN療法の有効性が確認された疾病、例えばC型肝炎である場合、前記第2プローブは、例えば、後述する(i)から(t)までのような配列であってもよい。これらはMBL-221の遺伝子型とコドン52、54および57の多型の存在を決定するために使用するために好適な核酸である。

MBL-221とコドン52、54および57にコードされる多型を含むMBL遺伝子を配列番号41から配列番号56に示す。MBL-221はこれらの配列の425位に存在する。

また、エクソン1はこれらの配列の646位から始まり、コドン52は同868から870位に、コドン54は同874から876位に、コドン57は同883から885位に存在する。コドン52のSNPは同868位に、コドン54のSNPは同875位に、コドン57のSNPは同884位に存在する。

(i) 前記MBL-221のSNP部位を含む配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44の核酸断片であって、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44の418～432位に相当する配列を有する核酸を含む断片。

5 位に相当する配列を有する核酸を含む断片。例えば、配列番号 4 5 から配列番号 5 6 に示す核酸を含む断片。

(o) 前記コドン 5 4 の S N P 部位を含む配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5 および配列番号 5 6 の核酸の断片であって、これらの配列の 8 7 4 から 8 7 6 位に相当する配列を有する核酸を含む断片。例えば、配列番号 4 5 から配列番号 5 6 に示す核酸を含む断片。特に 8 6 9 位～8 8 0 位を含む断片が望ましい。

(p) 前記コドン 5 2 の S N P 部位を含む配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5 および配列番号 5 6 の核酸の断片であって、これらの配列の 8 6 8 から 8 7 0 位に相当する配列を有する核酸を含む断片。例えば、配列番号 4 5 から配列番号 5 6 に示す核酸を含む断片。特に 8 6 4 位から 8 7 3 位を含む断片が望ましい。

(q) 前記コドン 5 7 の S N P 部位を含む配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5 および配列番号 5 6 の核酸の断片であって、これらの配列の 8 8 3 から 8 8 5 位に相当する配列を有する核酸を含む断片。例えば、配列番号 4 5 から配列番号 5 6 に示す核酸を含む断片。特に 8 8 0 ～8 9 0 位を

含む断片が望ましい。

(r) 前記コドン 54 の S N P 部位を含む配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55 および配列番号 56 の核酸の断片であって、当該コドン 54 の S N P が存在する前記配列の 875 位を含む核酸を含む断片。例えば、配列番号 45 から配列番号 56 に示す核酸を含む断片。

(s) 前記 (i) から (m) に示される核酸断片であって、長さが 11 から 30 である核酸断片。好ましいプローブ配列は、M B L 遺伝子に関しては、少なくとも第 420 位から第 430 位、第 864 位から第 874 位、第 870 から第 880 位および第 879 位から第 889 位を含む。また M x A 遺伝子に関しては、少なくとも第 450 位から第 460 位を含むことが好ましい。

(t) 前記 (i) から (m) に示される核酸断片であって、当該多型部位を除く 1 もしくは数個のヌクレオチドが欠失、置換、または付加された修飾核酸。

本明細書の配列表に記載した各配列中、「N」および「n」はアデニン、チミン、グアニンまたはシトシンの何れかの塩基を示す。

本発明のプローブ固定化チップにおいて、個体が発現した核酸 (R N A) の測定も前記した第 2 プローブ、すなわち個体に由来する核酸配列、その断片又はそれらの相補配列、に対応する塩基配列を有するプローブを用いて測定が可能であ

る。この場合、核酸鎖はRNA又はcDNA又はcRNAであり、これらを検出あるいは定量することができる。例えば、IFNの効き目は個人の体質により異なるので、投与の際の遺伝子発現パターン（量、質）を測定すると薬効を予測することが可能になる。

上述した通り本発明の態様に従って対象となる疾病は、病原性微生物に誘起される疾病であれば、特に限定されるものではない。本発明は、病原微生物に関する疾患を含む。また、本発明は腫瘍学的疾患も含む。例えば、IFN治療の有効性を予測する場合には、C型肝炎以外の疾病であってもIFN治療の有効性が確認されている疾病であれば同様に治療効果が予測できる。そのような例は、肝炎ウイルス（A、B、C、D、E、F、G型）、HIV、インフルエンザウイルス、ヘルペス群ウイルス、アデノウイルス、ヒトポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパルボウイルス、ムンプスウイルス、ヒトロタウイルス、エンテロウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、風疹ウイルスおよびHTLV等のウイルス感染症、黄色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、病原性大腸菌、腸炎ビブリオ菌、ヘリコバクターピロリ菌、カンピロバクター、コレラ菌、赤痢菌、サルモネラ菌、エルシニア、淋菌、リステリア菌、レプトスピラ、レジオネラ菌、スピロヘータ、肺炎マイコプラズマ、リケッチア、クラミジア、マラリア、赤痢アメーバおよび病原真菌等の細菌感染症、寄生虫、並びに真菌に起因する疾病などが挙げられるが、これに限定されるものではない。

また更に、遺伝性疾患、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、家族性大腸ポリポーシス、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、神経線維腫症、家族性乳ガン、色素性乾皮症、脳腫瘍、口腔癌、食道癌、胃ガン、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、肺ガン、甲状腺腫瘍、乳腺腫瘍、泌尿器腫瘍、男性器腫瘍、女性器腫瘍、皮膚腫瘍、骨・軟部腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍等の腫瘍性疾患についても I F N 治療の有効性を予測することが可能である。

本発明の態様に従って検出し得る病原微生物は、特に限定されるものではないが、例えば I F N 治療の有効性を予測する場合は、I F N 治療の有効性が確認されている疾病を誘起する病原微生物が挙げられ、例えば H C V が挙げられるが、I F N 治療の有効性が確認されている疾病に関連する病原微生物であれば特に限定されるものではない。病原性微生物が、当該疾患またはその疾患の症状と直接的または間接的に相互関係がある場合、その病原性微生物はその疾患と関連する。

例えば、肝炎ウイルス（A、B、C、D、E、F、G 型）、H I V、インフルエンザウイルス、ヘルペス群ウイルス、アデノウイルス、ヒトポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトパルボウイルス、ムンプスウイルス、ヒトロタウイルス、エンテロウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、風疹ウイルスおよび H T L V 等のウイルス、黄色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、病原性大腸菌、腸炎ビブリオ菌、ヘリコバクターピロリ菌、カンピロバクター、コレラ菌、赤痢菌、サルモネラ菌、エルシニア、淋菌、リステリア菌、レ

プトスピラ、レジオネラ菌、スピロヘータ、肺炎マイコプラズマ、リケッチア、クラミジア、マラリア、赤痢アメーバおよび病原真菌等の細菌、寄生虫並びに真菌の検出に用いることができる。

上記の例では、I F N療法と各疾患と個体遺伝子に関する解析の例を示した。しかしながら、本発明はこれに限定するものではない。幾つかの態様においては、例えば、個体に存在するヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus; 以下H I Vと記す）と当該個体遺伝子を解析することにより、エイズ（acquired immunodeficiency syndrome; AIDS）の罹患性を予測することが可能である。また更に、H I Vの遺伝子型および／またはコピーと、当該個体遺伝子の特定の多型を分析した後に、得られた情報から、以下のような薬剤、例えば、リトナビル（以下R T Vと記す）およびサキナビル（以下S Q Vと記す）などのプロテアーゼインヒビター、並びにアジドチミジン（以下A Z T）およびジダノシン（以下d d lと記す）などの逆転写阻害剤の治療効果を予測してもよい。更なる幾つかの態様では、個体に存在する水痘帯状疱疹ウイルス（Varicella Zoster Virus; VZV）と当該個体遺伝子を解析することにより、水痘(varicella)または帯状疱疹(zona)の罹患性を予測することが可能である。また、得られた核酸に関する情報からアシクロビルなどの抗ウイルス薬の有効性を解析してもよい。或いは、インフルエンザウイルス(influenza virus)の遺伝子型およびコピー数、並びに個体の遺伝子型を解析することにより、インフルエンザの

罹患性やタミフル (Tamiflu) などの抗ウイルス薬の有効性が解析されてもよい。

抽出された核酸成分が H C V - R N A である場合、直接 H C V - R N A を試料核酸として用いても良いし、H C V - R N A から逆転写酵素を用いて c D N A を作成した後試料核酸として用いても良い。

また、遺伝子型を検出可能なプローブを用いる際は、異なる遺伝子型に対応する複数のプローブを基体上に同時に固定化して用いることにより精度の高い検出が可能となる。

以下の例は、本発明を説明することを意図するものであり、本発明を制限することを目的とするものではない。

例

例 1 は、ヒト対象から核酸を抽出するための方法を記載する。

1. 患者患者からのヒトゲノム及びウイルスゲノムの抽出法

H C V 感染患者の血液を、E D T A 2 K 入りの真空採血管中に約 3 m L 程度ずつ採血した。その後、Q I A a m p D N A B l o o d M i d i K i t (Q I A G E N) を用いて核酸抽出を行った。得られた抽出産物に含まれる H C V ゲノム R N A について逆転写反応を行った。この逆転写反応は、前記抽出産物の一部に対して、H e x a - d e o x y r i b o n u c l e o t i d e m i x t u r e (T A K A R A) と M - M L V R e v e r s e T r a n s c r i p t a s e (L I F E T E C H N O L O G I E S) とを用いて、4 2 ° C、3 0 分間行った。

2. ヒトゲノム抽出用キットを使用してHCVゲノムRNAを抽出する際の抽出効率についての検討

HCVゲノムRNAを抽出する際、通常は、全血ではなく血清を用いる。更に、不要な蛋白等の夾雑物をできるだけ除いた状態にした後、グアニジンバッファー等を用いてHCVゲノムRNAを抽出する。しかしながら、本発明の態様に従う方法では、ヒトゲノムDNAとの同時抽出を行う。従って、全血を用いてヒトゲノム抽出用のキットを使用してヒトゲノムDNAを抽出した場合のHCVゲノムの抽出効率を調べた。

通常法としてSepe Gene R V-R（三光純薬）を用いて血清100 μ LからHCVゲノムの抽出を行う方法と、QIAamp DNA Blood Midi Kit（QIAGEN）を用いて全血からHCVゲノムを抽出する方法とを比較した。全血から抽出する方法については、更にQIAamp DNA Blood Midi KitでHCVゲノムを抽出した後、それにより得られた抽出産物をエタノール沈殿して精製する場合とエタノール沈殿を行わない場合について、逆転写反応に供して得られる結果についての比較も行った。

抽出効率の評価には、HCVゲノムの5' UTRの配列を利用したcompetitive PCR（K. Chayama et al., J. Gastroenterol. Hepatol. 8, S40-44, 1993）を用いた。

結果を表1に示す。

表1 各抽出法とHCVゲノム抽出効率の比較

抽出法	精製の有無	定量結果 (copy / ml in blood)
SepeGen eRV-R	なし	1 x 10 ^{5.5}
QIAamp DNA Kit	あり	6 x 10 ^{4.5}
QIAamp DNA Kit	なし	6 x 10 ^{4.5}

その結果、通常のHCV RNA抽出法に比してQIAamp DNA Blood Midi Kitを用いた方法では、HCV RNAの抽出効率が約10倍程度下がることわかった。よって、QIAamp DNA Blood Midi Kitを用いた抽出法は、血中のウイルス量が極めて低い検体に対して行われる場合には、測定不能になる場合が生じたり、チップを用いたウイルスの定量等の用途には使用しにくいと考えられた。しかしながら、逆に通常法でのウイルス量が、全血中で10 copy/ml以上の濃度を占める検体では、理論的には、QIAamp DNA Blood Midi Kitを使用したDNAおよびRNAの同時抽出が可能であると示唆された。即ち、QIAamp DNA Blood Midi Kitを使用した抽出産物を用いて、ウイルスを定性的に測定できることが示唆された。

上述の通りに逆転写反応を行って得たサンプルについて、ヒトゲノムとHCVゲノムの同時増幅を行った。

増幅のためのプライマーには、ヒトゲノムのためにはMxAF01とMxAR02を用いた。HCVゲノムのためにはnc2 (K. Chayama et al., J. Gastroenterol. Hepatol. 8, S40-44, 1993, nt27-45) と primer 33 (Okamoto et al., Jpn J. Exp. Med. 60, 215-222, 1990) を用いた。増幅は1本のチューブ内で行った。なお、PCRは94℃で30秒、55℃で30秒、72℃で1分を50 サイクル行い、その前に94℃で4分、後に72℃で7分の処理を行った。

Primer の配列 :

MxAF01 : 5'-ACACACCCGTTTCCACCCTGGAGAGGCCAG-3'

MxAR02 : 5'-TGCGCAGTGCTGGAGTGCGGCCTCCGCTCT-3'

NC2 : 5'-CCT GTG AGG AAC TAC TGT C-3'

33 : 5'-GGT GCA CGG TCT ACG AGA CC-3'

その結果、ヒトゲノム由来の産物 (size : 610 bp) とHCVゲノム由来の産物 (size : 300 bp) は両者とも増幅された。よって、ゲノムの抽出から特定領域の増幅までの行程は、ヒトゲノムDNAとHCVゲノムRNAの両者に対して同一の処理を行うことによって達成されることが明かとなった。

このような本発明の態様によれば、個体から抽出した試料物質から、簡便に且つ短時間にその疾病に対する治療法を予

測することが可能となる。また、このような態様によれば、個体から得た1試料から同時に複数の情報を得ることができるので、検査の途中で生じ得る試料の取り違いを防止できる。また、危険性の高い試料を扱う場合であっても、そのような試料による汚染の範囲の広がりを従来よりも狭くすることが可能であり、且つ試料による汚染事故の危険性も最小限に留めることが可能である。

例2は、IFN療法の効果を評価するためのDNAチップを記載する。

IFN治療効果予測用DNAチップ

まず、患者（ヒト）の血液からヒトの染色体DNAとHCV-RNAを採取した。染色体DNAは、配列番号20、配列番号21のプライマーを用いて135bpの断片を増幅した。また、HCV-RNAは逆転写酵素を用いてcDNAを作製した。

以上の工程により得られた核酸サンプルに対して、ファルマシア社製のキットを用いてFITC標識を行った。

図1に本実施例のDNAチップの概略図を示す。ポリリジンをコートしたスライドガラスからなる基体2上に第2プローブとして配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26のDNAプローブ及び第1プローブとして配列番号5、配列番号6、配列番号7のDNAプローブ（図1中第1プローブ及び第2プローブは1～5で示す）を200nLずつスポットして、乾燥した。その後、UV照射を行ってプローブを基体2上に固定化した。配列番号

22～25の塩基配列は、それぞれ配列番号16～19の塩基配列の455位のSNP部位を含む断片である。配列番号5～7の塩基配列はそれぞれHCVウイルスの1型、2型、3型の遺伝子型を検出するプローブである。

FITC標識した核酸サンプルを2xSSC-1mmol/L EDTA溶液に溶解した。これを、容量20μLのリアクションチャンバーにいれ、プローブ固定化スライドガラスでふたをした。50℃、12時間の反応を行った後、0.2xSSC-1mmol/L EDTA溶液で2回洗浄し、スライドガラス上の蛍光を測定した。

その結果、配列番号22のプローブを固定化したスポットからのみ有意な蛍光が観察された。この試料物質に含まれるヒト由来核酸におけるMxA-88の遺伝子型はT/Tホモ型であると考えられた。また、この試料物質に含まれるウイルスは、2型である判定された。更に得られた蛍光強度から、ウイルス濃度は 10^6 copy/mL以下であると見積もられた。従って、この試料物質が採取された患者には、IFNが有効に働くことが予測された。

例3は、IFN療法の効果を評価するためのPNRチップを記載する。

IFN治療効果予測用PNAチップ

まず、患者（ヒト）の血液からヒトの染色体DNAとHCV-RNAを採取した。次に、染色体DNAは配列番号20、21のプライマーを用いて135bpの断片を増幅した。また、HCV-RNAは逆転写酵素を用いてcDNAを作製し

た。得られた cDNA を鋳型にして配列番号 8 (これはセンスである)、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 (これらはアンチセンスである) のプライマーを用いて PCR 反応を行った。

図 2 に本実施例の PNA チップの概略図を示す。ガラス基板 12 上に 10 個の金電極 13 をパターンニングしたプローブ固定化チップに、N 末端にシステインを修飾した第 2 プローブとして配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31 の PNA プローブ、第 1 プローブとして配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36 の PNA プローブ 7 ~ 11 を、それぞれ 200 nL ずつスポットし、1 時間放置した。

配列番号 27 ~ 30 の塩基配列は、それぞれ配列番号 16 ~ 19 の塩基配列の 455 位の SNP 部位を含む断片である。配列番号 32 ~ 36 の塩基配列はそれぞれ HCV ウイルスの 1a 型、1b 型、2a 型、2b 型、3a 型の遺伝子型を検出するプローブである。

次に、サンプルを $2 \times \text{SSC} - 1 \text{ mmol/L}$ EDTA 溶液に溶解した。これを容量 $20 \mu\text{L}$ のリアクションチャンパーにいれ、プローブ固定化チップでふたをした。50℃、1 時間の反応を行った後、 $0.2 \times \text{SSC} - 1 \text{ mmol/L}$ EDTA 溶液で 2 回洗浄した。次に、これに $10 \mu\text{mol/L}$ のヘキスト 33258 溶液を滴下した。別途対極と参照電極を設置し、金電極と対極間に電圧を印加したときのヘキスト 33258 からの酸化電流を測定した。

その結果、配列番号 27 と配列番号 28 と配列番号 34 のプローブを固定化した金電極 13 から有意な電流変化が観察され、この試料物質に含まれるヒト由来核酸における M x A - 88 の遺伝子型は G / T ヘテロ型であると考えられた。また、この試料物質に含まれるウイルスは、2a 型であると判定された。従って、この試料物質が採取された患者には、I F N が有効に働くことが予測された。

例 4

本発明に従うと、C 型肝炎感染者の感染している H C V のウイルス型、感染者の M x A - 88、M x A - 123、M B L - 221 および M B L のコラーゲン様ドメインのコドン 54 の遺伝子型から、C 型肝炎感染者における I F N 療法の有効性を予測することが可能である。

以下に図 3 を用いてウイルスの型、M B L および M x A の遺伝子型より I F N 療法の効果を予測する方法の 1 例を説明する。

ステップ 3 a では、実施者が、I F N を投与されるべき個体から血液サンプル等のサンプルを採取し、予測を開始する。採取されたサンプルは、必要に応じて精製および抽出などの処理がなされた後で、ウイルスの型、並びに M B L および M x A の遺伝子型、即ち、M x A - 88 と M x A - 123 の遺伝子型、M B L - 221 の遺伝子型、M B L のコラーゲン様ドメインのコドン 54 の遺伝子型を決定し、ステップ 3 b へ進む。

ステップ 3 b では、ステップ 3 a で決定したウイルスの型

にタイプ 1 が含まれている場合ステップ 3 c へ進むと判定し、タイプ 2 のみであれば (3 d) へ進むと判定する。

ステップ 3 c では、ステップ 3 a で決定した M B L および M x A の遺伝子型を基に、遺伝子型と I F N の効果を対応付けたテーブル 2 を検索して対応する I F N の効果を抽出し、それによって I F N 療法の有効性を予測し、全予測工程を終了する。

ステップ 3 d では、ステップ 3 a で決定した M B L および M x A の遺伝子型を基に、遺伝子型と I F N の効果を対応付けたテーブル 3 を検索し対応する I F N の効果を抽出し、それによって I F N 療法の有効性を予測し、全予測工程を終了する。

ここで使用されるテーブルは遺伝子型と I F N 感受性を対応付けた情報である。各テーブルを表として示したものがそれぞれのテーブル番号に対応する表である。上述の方法において使用した各表は例として示したものである。ここで使用されるテーブルおよび表は、各遺伝子型と I F N の効果を対応付けたものであればよい。例えば、表 2 は、タイプ 1 の H C V に感染している患者における遺伝子型と I F N の効果の関係を示す表である。一方、表 3 は、タイプ 2 の H C V に感染している患者における遺伝子型と I F N の効果の関係を示す表である。また、使用される表は、そのうちの何れかの成分のみを含む表であってもよく、或いは他の組合せの成分からなる表であってもよい。上述の例ではステップ 3 c とステップ 3 d にて参照したテーブルとして、それぞれ表 2 と表 3

を使用し、夫々のステップ毎に必要な項目を予め選択して作製した2つの表を使用している。しかしながら、これらをあわせて作製した1つの表を用いてもよい。或いは他の組合せの成分からなる表であってもよい。成分の選択は、例えば、ステップ3cで使用されるテーブルには、タイプ1のHCV感染者における遺伝子型と著効または非著効の関連を示す情報を選択し、ステップ3dではタイプ2のHCV感染者における遺伝子型と著効または非著効の関連を示す情報を選択すればよい。しかしながらこれに限られるものではなく、成分の選択は実施者が任意に行ってよい。

また、ここで使用される表2および3に記載される成分としての数値は、遺伝子型とIFN感受性またはIFNの効果を対応付けた情報を示す表示の1例であり、当該表に記載の数値に限定されるものではない。即ち、遺伝子型と著効または非著効との相関関係を実質的に示すことが可能な表記であれば、例えば、「○」、「×」、「△」であっても、簡略化された数値によるスコア（例えば、1、2、3、4および5等）であってもよい。

表 2

対象遺伝子	遺伝子型	著効	非著効	Chi square	P
MBL 単独	XB	20 (24%)	65 (76%)	6.985	0.008
	YA	32 (43%)	42 (57%)		
MxA(-88) 単独	G/G	16 (21%)	59 (79%)	8.340	0.003
	G/T, T/T	36 (43%)	48 (57%)		
MxA(-123) 単独	C/C	21 (23%)	70 (77%)	8.961	0.002
	C/A, A/A	31 (46%)	37 (54%)		
MBL と MxA(-88)	XB-G/G	5 (13%)	34 (87%)	8.124	0.004
	XB-G/T, XB-T/T, YA-G/G, YA-G/T, YA-T/T	47 (39%)	73 (61%)		
	XB or G/G, (即ち, XB-G/G, XB-G/T, XB-T/T, YA-G/G)	31 (26%)	90 (74%)	11.546	0.000 6
	YA-G/T, YA-T/T	21 (55%)	17 (45%)		
MBL と MxA(-123)	XB-C/C	5(11%)	39 (89%)	11.283	0.000 7
	XB-C/A, XB-A/A, YA-C/C, YA-C/A, YA-A/A	47 (41%)	68 (59%)		
	XB or C/C, (即ち, XB--C/C, XB-C/A, XB-A/A, YA-C/C)	36 (27%)	96 (73%)	10.420	0.001
	YA-C/A, YA-A/A	16 (59%)	11 (41%)		
MxA(-88)と MxA(-123)	G/G-C/C	16 (21%)	59 (79%)	8.340	0.003
	G/G-C/A, G/G-A/A, G/T-C/C, T/T-C/C, G/T-C/A, G/T-A/A, T/T-C/A, T/T-A/A	36 (43%)	48 (57%)		
	G/G or C/C	21 (23%)	70 (77%)	8.961	0.002
	G/T-C/A, G/T-A/A, T/T-C/A, T/T-A/A	31 (46%)	37 (54%)		

表 2 の 続 き

MBL と MxA(-88)と MxA(-123)	XB-G/G-C/C	5(13%)	34 (87%)	8.124	0.004
	XB-G/G-C/A, XB-G/G-A/A, XB-G/T-C/C, XB-T/T-C/C, XB-G/T-C/A, XB-G/T-A/A, XB-T/T-C/A, XB-T/T-A/A, YA-G/G-C/C, YA-G/G-C/A, YA-G/G-A/A, YA-G/T-C/C, YA-T/T-C/C, YA-G/T-C/A, YA-G/T-A/A, YA-T/T-C/A, YA-T/T-A/A	47 (39%)	73 (61%)		
	XB or G/G or C/C	36 (27%)	96 (73%)	11.283	0.000 7
	YA-G/T-C/A, YA-G/T-A/A, YA-T/T-C/A, YA-T/T-A/A	16 (59%)	11 (41%)		

表 3 ウイルスの型とIFN療法の効果

HCVの型	完全著効 (%)	非著効(%)	合計
タイプ1(b)	18(17)	85(83)	103
タイプ2(a/b)	34(62)	21(38)	55
タイプ1 & 2	0	1	1
合計	52	107	159

以上のような本発明の態様に従い、多くの項目を検討することにより、より正確な予測が可能になる。上述の本発明の態様に従う方法（複数）およびプローブ固相化チップを用いることにより、試料物質から、目的とする核酸情報を簡便に、短時間に、且つ正確に、回収することが可能である。

また、上述の態様は本発明の 1 例であり本発明を制限することを目的として記載されるものではない。更なる利益および変更が当業者に容易に見出されるであろう。従って、その広範な側面における本発明は、ここに示し且つ記載した詳細および代表的な態様に制限するものではない。従って、種々の変更は、添付された請求の範囲およびそれらの均等物により明示されるような精神または一般的な本発明の概念の範囲から逸れることなく行われ得る。

請 求 の 範 囲

1. 特定疾病に曝された個体の核酸についての第1の情報と前記個体に存在する病原微生物からの核酸についての第2の情報とを得る方法であって、前記病原微生物が当該特定疾患に関連し、以下を具備する方法；

(a) 当該個体からの核酸の抽出物と、第1のプロープと第2のプロープとを具備するプロープ固定化基体とを反応させることと、ここで、前記第1のプロープは当該病原微生物の特定の核酸配列の存在を検出し、前記病原微生物は前記特定疾患に関連し、および前記第2のプロープは前記個体の特定の核酸の存在を検出する；並びに

(b) (a) の前記反応の結果、もしあれば、前記第1のプロープに対して結合した核酸の存在を検出することにより前記第1の情報を得ることと、およびもしあれば、前記第2のプロープに対して結合した核酸の存在を検出することにより第2の情報を得ること。

2. 前記個体の前記核酸が当該疾患の治療に対する反応性に関連し、且つ前記病原微生物からの前記核酸と前記個体の核酸の両者の存在が、当該疾患の治療に対する反応性と相関する請求項1に記載の方法。

3. (a) の前記反応に先駆けて、前記個体からの核酸の前記抽出物を増幅し、増幅された核酸を得ることに供することを更に具備する請求項1の方法。

4. 前記個体がヒトである請求項1に記載の方法。

5. 核酸の前記抽出物が全血 (w h o l e b l o o d s

a m p l e) から調製される請求項 1 に記載の方法。

6. 前記個体からの前記核酸がヒトゲノム核酸であり；且つ前記病原微生物からの前記核酸がゲノム核酸である請求項 5 に記載の方法。

7. 前記個体からの核酸がヒトゲノム核酸であり、前記病原微生物からの核酸が RNA であること；並びに前記 (a) の反応させることに先駆けて逆転写反応を行う請求項 1 に記載の方法。

8. 前記個体からの核酸がヒトゲノム核酸であり、前記病原微生物からの核酸が RNA であり、前記増幅に先駆けて逆転写反応を行う請求項 3 に記載の方法。

9. 前記核酸の抽出物がヒトゲノム抽出用キットにより得られる請求項 6 に記載の方法。

10. 前記ヒトゲノム抽出用キットが Q I A a m p D N A B l o o d M i d i K i d である請求項 9 に記載の方法。

11. 前記特定疾患が肝炎であり、前記病原微生物が肝炎ウイルスである請求項 1 に記載の方法。

12. 前記疾患が肝炎であり、前記病原微生物が肝炎ウイルスである請求項 3 に記載の方法。

13. 前記第 1 のプローブは C 型肝炎ウイルスのゲノムを検出し、且つ前記第 2 のプローブは M x A プロモーター領域の S N P を検出する請求項 11 に記載の方法。

14. 前記第 1 のプローブは C 型肝炎ウイルスのゲノムを検出し、且つ第 2 のプローブは M B L 遺伝子の多型を検出する請求項 11 に記載の方法。

15. 前記第1プローブは1種類以上具備され、且つ少なくともその1種類が以下から選択される配列を含み；

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号5からなる群より選択される配列に示される塩基配列、

(b) 配列番号5、配列番号6および配列番号7からなる群より選択される配列に示される塩基配列、

(c) (a) および (b) から選択される塩基配列の相補配列；並びに

前記第2プローブは1種類以上具備され、且つ少なくともその1種類が以下から選択される配列を含む；

(at455) 下記配列表の配列番号16に示される塩基配列、

(bt455) 前記(at455)に示される塩基配列中の455位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は1以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct455) 配列番号16の441～455位に示される配列を含む塩基配列、

(dt455) 配列番号16の449～459位に示される配列を含む塩基配列、

(et455) 前記(at455)～(dt455)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag455) 下記配列表の配列番号17に示される塩基配列、

(bg455) 前記(ag455)に示される塩基配列中の455位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は1以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg455) 配列番号17の441～455位に示される配列を含む塩

基配列、

(dg455) 配列番号 17 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(eg455) 前記 (ag455)～(dg455)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa455) 下記配列表の配列番号 18 に示される塩基配列、

(ba455) 前記 (aa455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca455) 配列番号 18 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(da455) 配列番号 18 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ea455) 前記 (aa455)～(da455)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac455) 下記配列表の配列番号 19 に示される塩基配列、

(bc455) 前記 (ac455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc455) 配列番号 19 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc455) 配列番号 19 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ec455) 前記 (ac455)～(dc455)から選択される塩基配列の相補配列、

- (aa420) 下記配列表の配列番号 37 に示される塩基配列、
- (ba420) 前記(aa420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (ca420) 配列番号 37 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、
- (da420) 前記(aa420)～(ca420)から選択される塩基配列の相補配列、
- (ac420) 下記配列表の配列番号 38 に示される塩基配列、
- (bc420) 前記(ac420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (cc420) 配列番号 38 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、
- (dc420) 前記(ac420)～(cc420)から選択される塩基配列の相補配列、
- (at420) 下記配列表の配列番号 39 に示される塩基配列、
- (bt420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (ct420) 配列番号 39 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、
- (dt420) 前記(at420)～(ct420)から選択される塩基配列の相補配列
- (ag420) 下記配列表の配列番号 40 に示される塩基配列、

(bg420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg420) 配列番号 40 の 415~425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg420) 前記(ag420)~(cg420)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag221) 下記配列表の配列番号 41 に示される塩基配列、

(bg221) 前記(ag221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg221) 配列番号 41 の 418~432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg221) 配列番号 41 の 421~430 位に示される配列を含む塩基配列

(eg221) 前記(ag221)~(dg221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac221) 下記配列表の配列番号 42 に示される塩基配列、

(bc221) 前記(ac221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc221) 配列番号 42 の 418~432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc221) 配列番号 42 の 421~430 位に示される配列を含む塩基配列

(ec221) 前記(ac221)～(dc221)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa221) 下記配列表の配列番号 43 に示される塩基配列、

(ba221) 前記(aa221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca221) 配列番号 43 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(da221) 配列番号 43 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(ea221) 前記(aa221)～(da221)から選択される塩基配列の相補配列、

(at221) 下記配列表の配列番号 44 に示される塩基配列、

(bt221) 前記(at221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct221) 配列番号 44 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt221) 配列番号 44 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(et221) 前記(at221)～(dt221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag54) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg54) 前記(ag54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加され

た修飾塩基配列、

(cg54) 配列番号 45 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg54) 配列番号 45 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(eg54) 前記(ag54)～(dg54)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa54) 下記配列表の配列番号 46 に示される塩基配列、

(ba54) 前記(aa54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca54) 配列番号 46 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(da54) 配列番号 46 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(ea54) 前記(aa54)～(da54)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac54) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bc54) 前記(ac54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc54) 配列番号 47 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc54) 配列番号 47 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(ec54) 前記(ac54)～(dc54)から選択される塩基配列の相補配列、

(at54) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bt54) 前記(at54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct54) 配列番号 48 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt54) 配列番号 48 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(et54) 前記(at54)～(dt54)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag52-57) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg52-57) 前記(ag52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg52-57) 配列番号 45 の 868～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg52-57) 前記(ag52-57)～(cg52-57)から選択される塩基配列の相補配列(aa52-57) 下記配列表の配列番号 46 に示される塩基配列、

(ba52-57) 前記(aa52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca52-57) 配列番号 46 の 886～885 位に示される配列を含む

塩基配列、

(da52-57) 前記(aa52-57)～(ca52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bc52-57) 前記(ac52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc52-57) 配列番号 47 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc52-57) 前記(ac52-57)～(cc52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(at52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bt52-57) 前記(at52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct52-57) 配列番号 48 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt52-57) 前記(at52-57)～(ct52-57)から選択される塩基配列の相補配列；

ことを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

16. 前記第 1 プローブは 1 種類以上具備され、且つ少なくともその 1 種類が以下から選択される配列を含み；

(a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 5 からなる群より選択される配列に示される塩基配列、

(b) 配列番号 5、配列番号 6 および配列番号 7 からなる群

より選択される配列に示される塩基配列、

(c) (a) および (b) から選択される塩基配列の相補鎖
; 並びに

前記第 2 プローブは 1 種類以上具備され、且つ少なくともその 1 種類が以下から選択される配列を含む ;

(at455) 下記配列表の配列番号 16 に示される塩基配列、

(bt455) 前記(at455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct455) 配列番号 16 の 441~455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt455) 配列番号 16 の 449~459 位に示される配列を含む塩基配列、

(et455) 前記(at455)~(dt455)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag455) 下記配列表の配列番号 17 に示される塩基配列、

(bg455) 前記(ag455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg455) 配列番号 17 の 441~455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg455) 配列番号 17 の 449~459 位に示される配列を含む塩基配列、

(eg455) 前記(ag455)~(dg455)から選択される塩基配列の相補配列、

- (aa455) 下記配列表の配列番号 18 に示される塩基配列、
- (ba455) 前記 (aa455) に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (ca455) 配列番号 18 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、
- (da455) 配列番号 18 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、
- (ea455) 前記 (aa455)～(da455) から選択される塩基配列の相補配列、
- (ac455) 下記配列表の配列番号 19 に示される塩基配列、
- (bc455) 前記 (ac455) に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (cc455) 配列番号 19 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、
- (dc455) 配列番号 19 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、
- (ec455) 前記 (ac455)～(dc455) から選択される塩基配列の相補配列、
- (aa420) 下記配列表の配列番号 37 に示される塩基配列、
- (ba420) 前記 (aa420) に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (ca420) 配列番号 37 の 415～425 位に示される配列を含む塩

- 基配列、
- (da420) 前記(aa420)～(ca420)から選択される塩基配列の相補配列、
- (ac420) 下記配列表の配列番号 38 に示される塩基配列、
- (bc420) 前記(ac420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (cc420) 配列番号 38 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、
- (dc420) 前記(ac420)～(cc420)から選択される塩基配列の相補配列、
- (at420) 下記配列表の配列番号 39 に示される塩基配列、
- (bt420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (ct420) 配列番号 39 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、
- (dt420) 前記(at420)～(ct420)から選択される塩基配列の相補配列、
- (ag420) 下記配列表の配列番号 40 に示される塩基配列、
- (bg420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
- (cg420) 配列番号 40 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg420) 前記(ag420)～(cg420)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag221) 下記配列表の配列番号 41 に示される塩基配列、

(bg221) 前記(ag221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg221) 配列番号 41 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg221) 配列番号 41 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(eg221) 前記(ag221)～(dg221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac221) 下記配列表の配列番号 42 に示される塩基配列、

(bc221) 前記(ac221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc221) 配列番号 42 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc221) 配列番号 42 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(ec221) 前記(ac221)～(dc221)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa221) 下記配列表の配列番号 43 に示される塩基配列、

(ba221) 前記(aa221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加さ

れた修飾塩基配列、

(ca221) 配列番号 43 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(da221) 配列番号 43 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(ea221) 前記(aa221)～(da221)から選択される塩基配列の相補配列、

(at221) 下記配列表の配列番号 44 に示される塩基配列、

(bt221) 前記(at221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct221) 配列番号 44 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt221) 配列番号 44 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(et221) 前記(at221)～(dt221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag54) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg54) 前記(ag54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg54) 配列番号 45 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg54) 配列番号 45 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

た修飾塩基配列、

(ct54) 配列番号 48 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt54) 配列番号 48 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(et54) 前記(at54)～(dt54)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag52-57) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg52-57) 前記(ag52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg52-57) 配列番号 45 の 868～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg52-57) 前記(ag52-57)～(cg52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa52-57) 下記配列表の配列番号 46 に示される塩基配列、

(ba52-57) 前記(aa52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca52-57) 配列番号 46 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(da52-57) 前記(aa52-57)～(ca52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bc52-57) 前記(ac52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩

基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc52-57) 配列番号 47 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc52-57) 前記(ac52-57)～(cc52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(at52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bt52-57) 前記(at52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct52-57) 配列番号 48 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt52-57) 前記(at52-57)～(ct52-57)から選択される塩基配列の相補配列；

ことを特徴とする請求項 12 に記載の方法。

17. 前記増幅が、配列番号 8 および配列番号 9 からなる群より少なくとも 1 選択される塩基配列で示されるセンス鎖と、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13 および配列番号 14 の群より少なくとも 1 選択される塩基配列で示されるアンチセンス鎖を使用する PCR によって行うことを特徴とする請求項 12 に記載の方法。

18. 基体と、

病原微生物の特定の核酸配列の存在を検出するために、当該基体に固定化される第 1 プローブと、ここで、前記微生物は特定疾患に関連する、

個体の特定の核酸の存在を検出するための、前記基体に固定化され且つ第1プローブとは異なる塩基配列を有する第2のプローブと、ここで、前記個体の前記核酸は、当該疾患の治療に対する反応性に関係する、を具備するプローブ固定化基体。

19. 前記病原微生物がC型肝炎ウイルスであり、前記治療で用いる薬剤がIFNである請求項18に記載のプローブ固定化基体。

20. 当該個体の前記核酸がMxAのプロモーター領域である請求項18に記載のプローブ固定化基体。

21. 当該個体の前記核酸がMBLをコードする遺伝子である請求項18に記載のプローブ固定化基体。

22. 前記第1のプローブがC型肝炎ウイルスの遺伝子型を検出する請求項18に記載のプローブ固定化基体。

23. 基体と、

前記基体に固定化され、且つ以下の配列；

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号5からなる群より選択される配列に示される塩基配列、

(b) 配列番号5、配列番号6および配列番号7からなる群より選択される配列に示される塩基配列、

(c) (a) および (b) から選択される塩基配列の相補配列；

から少なくとも1選択される配列を含む第1プローブと；

前記基体に固定化され、且つ以下の配列；

(at455) 下記配列表の配列番号16に示される塩基配列、

(bt455) 前記(at455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct455) 配列番号 16 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt455) 配列番号 16 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(et455) 前記(at455)～(dt455)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag455) 下記配列表の配列番号 17 に示される塩基配列、

(bg455) 前記(ag455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg455) 配列番号 17 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg455) 配列番号 17 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(eg455) 前記(ag455)～(dg455)から選択される塩基配列の相補配列

(aa455) 下記配列表の配列番号 18 に示される塩基配列、

(ba455) 前記(aa455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca455) 配列番号 18 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(da455) 配列番号 18 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ea455) 前記(aa455)～(da455)から選択される塩基配列の相補配列

(ac455) 下記配列表の配列番号 19 に示される塩基配列、

(bc455) 前記(ac455)に示される塩基配列中の 455 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc455) 配列番号 19 の 441～455 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc455) 配列番号 19 の 449～459 位に示される配列を含む塩基配列、

(ec455) 前記(ac455)～(dc455)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa420) 下記配列表の配列番号 37 に示される塩基配列、

(ba420) 前記(aa420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca420) 配列番号 37 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(da420) 前記(aa420)～(ca420)から選択される塩基配列の相補配列

(ac420) 下記配列表の配列番号 38 に示される塩基配列、

(bc420) 前記(ac420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加さ

れた修飾塩基配列、

(cc420) 配列番号 38 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc420) 前記(ac420)～(cc420)から選択される塩基配列の相補配列

(at420) 下記配列表の配列番号 39 に示される塩基配列、

(bt420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct420) 配列番号 39 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt420) 前記(at420)～(ct420)から選択される塩基配列の相補配列

(ag420) 下記配列表の配列番号 40 に示される塩基配列、

(bg420) 前記(at420)に示される塩基配列中の 420 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg420) 配列番号 40 の 415～425 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg420) 前記(ag420)～(cg420)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag221) 下記配列表の配列番号 41 に示される塩基配列、

(bg221) 前記(ag221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg221) 配列番号 41 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg221) 配列番号 41 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(eg221) 前記(ag221)～(dg221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac221) 下記配列表の配列番号 42 に示される塩基配列、

(bc221) 前記(ac221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc221) 配列番号 42 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc221) 配列番号 42 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(ec221) 前記(ac221)～(dc221)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa221) 下記配列表の配列番号 43 に示される塩基配列、

(ba221) 前記(aa221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca221) 配列番号 43 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(da221) 配列番号 43 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(ea221) 前記(aa221)～(da221)から選択される塩基配列の相

補配列、

(at221) 下記配列表の配列番号 44 に示される塩基配列、

(bt221) 前記(at221)に示される塩基配列中の 425 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct221) 配列番号 44 の 418～432 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt221) 配列番号 44 の 421～430 位に示される配列を含む塩基配列

(et221) 前記(at221)～(dt221)から選択される塩基配列の相補配列、

(ag54) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg54) 前記(ag54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg54) 配列番号 45 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg54) 配列番号 45 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(eg54) 前記(ag54)～(dg54)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa54) 下記配列表の配列番号 46 に示される塩基配列、

(ba54) 前記(aa54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca54) 配列番号 46 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(da54) 配列番号 46 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(ea54) 前記(aa54)～(da54)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac54) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bc54) 前記(ac54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc54) 配列番号 47 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc54) 配列番号 47 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(ec54) 前記(ac54)～(dc54)から選択される塩基配列の相補配列、

(at54) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bt54) 前記(at54)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ct54) 配列番号 48 の 874～876 位に示される配列を含む塩基配列、

(dt54) 配列番号 48 の 869～880 位に示される配列を含む塩基配列

(et54) 前記(at54)～(dt54)から選択される塩基配列の相補配

列、

(ag52-57) 下記配列表の配列番号 45 に示される塩基配列、

(bg52-57) 前記(ag52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cg52-57) 配列番号 45 の 868～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dg52-57) 前記(ag52-57)～(cg52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(aa52-57) 下記配列表の配列番号 46 に示される塩基配列、

(ba52-57) 前記(aa52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(ca52-57) 配列番号 46 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(da52-57) 前記(aa52-57)～(ca52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(ac52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、

(bc52-57) 前記(ac52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、

(cc52-57) 配列番号 47 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、

(dc52-57) 前記(ac52-57)～(cc52-57)から選択される塩基配列の相補配列、

(at52-57) 下記配列表の配列番号 47 に示される塩基配列、
(bt52-57) 前記(at52-57)に示される塩基配列中の 875 位の塩基を除く数個の塩基が欠失、置換され、又は 1 以上の塩基が付加された修飾塩基配列、
(ct52-57) 配列番号 48 の 886～885 位に示される配列を含む塩基配列、
(dt52-57) 前記(at52-57)～(ct52-57)から選択される塩基配列の相補配列；
から少なくとも 1 選択される配列を含む第 2 プローブと；
を具備するプローブ固定化基体。

24. 当該特定の核酸の存在の検出が電気化学的に行われる請求項 18 に記載のプローブ固定化基体。

25. 当該特定の核酸の存在の検出が電気化学的に行われる請求項 23 に記載のプローブ固定化基体。

26. 以下を具備する個体の疾患の治療に対する反応性を決定する方法、ここで、当該疾患は当該個体における病原微生物の存在に関連する；

(a) 前記個体からの核酸の抽出物と、当該病原微生物の核酸にハイブリダイズする第 1 の核酸プローブ [ここで当該病原微生物は前記疾患と関連する] および前記個体の標的核酸にハイブリダイズする第 2 の核酸プローブ [ここで、前記個体の当該標的核酸は個体の疾患の治療に対する反応性と関連する] とを反応させることと、

(b) 前記第 1 の核酸プローブに結合する前記病原微生物の前記核酸と、前記第 2 の核酸プローブに結合する前記個体

の前記標的核酸とを検出すること〔ここで、第1の核酸プローブに結合する前記病原微生物の前記核酸と前記第2の核酸プローブに結合する前記個体の前記標的核酸の両方の存在は、当該疾患の治療に対する反応性と相関する〕。

27. 当該プローブが基体に固定化されている請求項26に記載の方法。

28. (a)の前記反応に先駆けて前記個体からの前記核酸を増幅することを更に具備する請求項26に記載の方法。

29. 以下を具備する疾患に対する個体の罹患性を決定する方法；

(a) 前記個体からの核酸の抽出物と、疾患に関連する病原微生物の核酸にハイブリダイズする第1の核酸プローブおよび前記疾患に対する罹患性に関連する前記個体の標的核酸にハイブリダイズする第2の核酸プローブとを反応させることと、

(b) 前記第1の核酸プローブに結合する前記病原微生物の前記核酸と、前記第2の核酸プローブに結合する前記個体の前記核酸とを検出すること〔ここで、前記第1の核酸プローブに結合する前記病原微生物の前記核酸と、前記第2の核酸プローブに結合する前記個体の前記核酸との両方の存在は、前記疾患に対する前記個体の罹患性と関連する〕。

30. 当該プローブが基体に固定化されている請求項29に記載の方法。

31. (a)の前記反応に先駆けて前記個体からの前記核酸を増幅することを更に具備する請求項29に記載の方法。

32. 疾患に関連する病原微生物の特定の核酸の存在を検出する第1のプロープと、当該疾患の治療に対する反応性に関連する個体の特定の核酸の存在を検出する第2のプロープとを具備するプロープ固定化基体の製造方法であって、当該第1のプロープと当該第2のプロープとを基体に固定することを具備する方法。

33. 前記基体がベースプレート、多孔質体、マイクロタイタープレート、ビーズ、球状物質、粒子状物質、磁性体、磁気ビーズからなる群より選択される請求項32に記載の方法。

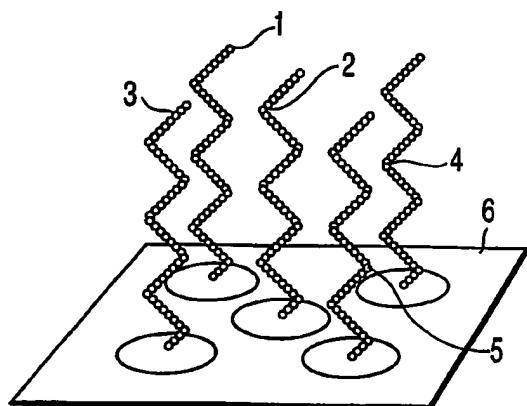


FIG. 1

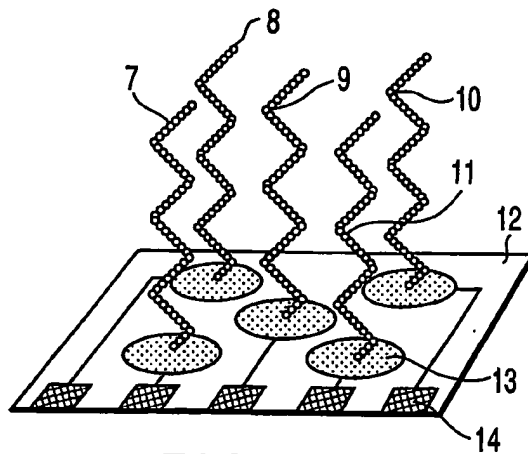


FIG. 2

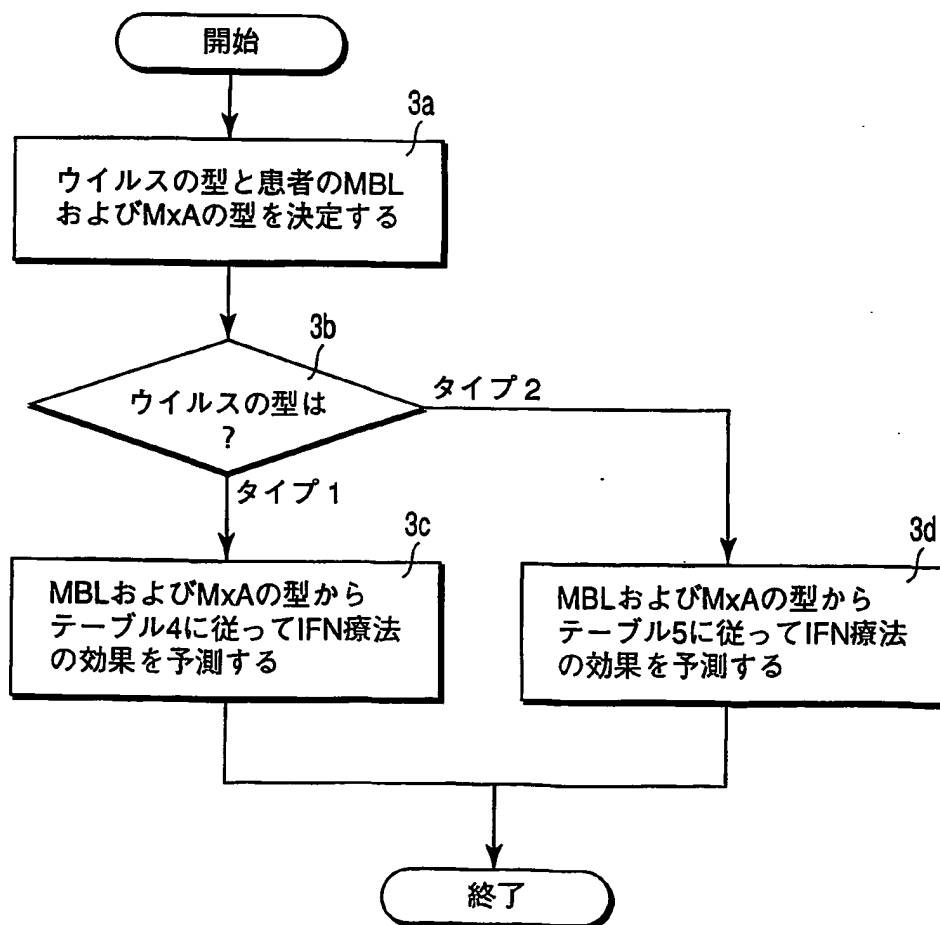


FIG. 3

SEQUENCE LISTING

<110> KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA

HASHIMOTO, Koji

HASHIMOTO, Michie

MISHIRO, Shunji

OTA, Yasuhiko

<120> DETECTION OF NUCLEIC ACID ASSOCIATED WITH DISEASE

<130> 01S1691P

<150> JP 2001-90053

<151> 2001-3-27

<150> JP 2001-284112

<151> 2001-9-18

<160> 72

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 1

ccctgtgagg aactwctgtc t

21

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 2

ggtgcacggt ctacgagacc t

21

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 3

tctagccatg gcgtagtry gagtgt

26

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 4

cactcgcaag caccctatca ggcagt

26

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 5

cgctcaatgc ctggagat

18

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 6

cactctatgc ccggccat

18

<210> 7

<211> 18

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 7

cgctcaatac ccagaaat

18

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 8

cgcgcgacta ggaagacttc

20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 9

cgcgcgacgc gcaaaacttc

20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 10

tgcccttgggg ataggctgac

20

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 11

gagccatcct gcccacccca

20

<210> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 12

gccccatgaa gggcgagAAC

20

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 13

accctcgttt ccgtacagag

20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 14

gctgagccca ggaccggtct

20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 15

aggaagactt ccgagcggtc

20

<210> 16

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

atgagccaga ctccaggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360
ggcctgggtt cgggcccag aacctgcgc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgn 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgctccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcgggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 17

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atgagccaga ctccaggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctagggt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tcctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360
ggcctggggt cgggcccag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgn 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcgcccg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcgggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 18

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

atgagccaga ctccaggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctagggt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tcctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360
ggcctggggt cgggcccag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgn 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcacccg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcgggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 19

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

```
atgagccaga ctccagggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agtcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggatc atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tcctcagacg ggcctgatga aacgagcctc tgattcagca 360
ggcctggggt cgggcccag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgctgn 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgtt ctgccccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggcttg gcgcggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581
```

<210> 20

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

```
aggtgcgggg ccaggagcta gg 22
```

<210> 21

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

```
ggcctccgct ctcgcttcgc ct 22
```

<210> 22

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

tcgtttctgc tcccggagc

19

<210> 23

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

tcgtttctgc gcccgagc

19

<210> 24

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

tcgtttctgc ccccgagc

19

<210> 25

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

tcgtttctgc acccgagc

19

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

cttgtctcgt agctgcagcc

20

<210> 27

<211> 15

<212> PNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

gtttctgctc ccgga

15

<210> 28

<211> 15

<212> PNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gtttctgcgc ccgga

15

<210> 29

<211> 15

<212> PNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

gtttctgccc ccgga

15

<210> 30

<211> 15

<212> PNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

gtttctgcac coggga

15

<210> 31

<211> 15

<212> PNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

tgctgtcgat cgcac

15

<210> 32

<211> 15

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 32

cttggggata ggctg

15

<210> 33

<211> 15

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 33

ccatcctgcc cacco

15

<210> 34

<211> 15

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 34

ccatgaaggg cgaga

15

<210> 35

<211> 15

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 35

ctcgtttccg tacag

15

<210> 36

<211> 15

<212> PNA

<213> Hepatitis C Virus

<400> 36

gagcccagga ccggt

15

<210> 37

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

atgagccaga ctccagggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccttgcctg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctcogg agcaccttga tcctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360

ggcctgggtt cgggcccgag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgt 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcnccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcgggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 38

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

atgagccaga ctccaggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcttggtta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgctgggag tccctgtctg tgctgggatc atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag acccccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcttaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctcgg agcaccttga tcctcagacg ggcctgatga aacgagcadc tgattcagca 360
ggcctgggtt cgggcccgag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgtg 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcnccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcgggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 39

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

atgagccaga ctccaggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60

ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360
ggcctggggtt cgggcccag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtga 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcncccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 40

<211> 581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

atgagccaga ctccagggag gcctagaagt gggcaagggg aaacgggaaa ggaggaagat 60
ggtatgggtg tgcctgggta ggggtgggag tgctggacgg agttcgggac aagaggggct 120
ctgcagccat tggcacacaa tgcctgggag tccctgctgg tgctgggac atcccagtga 180
gccctgggag ggaactgaag accccaatt accaatgcat ctgttttcaa aaccgacggg 240
gggaaggaca tgcctaggtt caaggatacg tgcaggcttg gatgactccg ggccattagg 300
gagcctccgg agcaccttga tctcagacg ggcctgatga aacgagcatc tgattcagca 360
ggcctggggtt cgggcccag aacctgcgtc tcccgcgagt tcccgcgagg caagtgtgc 420
aggtgcgggg ccaggagcta ggtttcgttt ctgcncccgg agccgccctc agcacagggt 480
ctgtgagttt catttcttcg ccggcgcggg gcggggctgg gcgcggggtg aaagaggcga 540
accgagagcg gaggccgcac tccagcactg cgcagggacc g 581

<210> 41

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatth agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcagggtgc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccatth gttctcactg 420
ccacggaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggatccccac tgctcatcat agtgcctacc tttgttaaag tactagtca 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctattttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcattgctng gtaaatatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag tttctcaca ccaaggtag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctctg agtatggtgg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccc aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatnccaca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa tctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atattttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagatto agctogaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagttag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcacc tccctgcagc aacctccag tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcaca ccatacatt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactctg aagagagaga 1500

gcaagaacat agatattaag tcacatttcc ttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccaggcct tctgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtc gggtaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga cttgagtat ctggttaagag gtgccccttc 1740
tcctgttcct tcaaaggaag atacccaaat ttgctttctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 42

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

gaattcctgc cagaaagtag agaggtattt agcactctgc cagggccaaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcagggtgc agatggacce 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtccattt gttctcactg 420
ccaccgaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctoctta ggatccccac tgctcatcat agtgectacc ttgtttaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaatatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag tttctcaca ccaaggtag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct cttctcctg agtatggtgg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tccaggcaa agatgggngt gatncacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960

gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctatttact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gottacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggtaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740
tcctgttctt tcaaaggaag atacccaaat ttgctttctg acccagtgcc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 43

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatit agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttccagag aaaatgctta ccaggaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttgtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcttgagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420

ccacagaaag catgtttata gtcttcacgc agcaacgcc a ggtgtctagg cacagatgaa 480
ccccctccta ggatccccac tgctcatcat agtgccctacc tttgttaaag tactagtac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaatatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag tttctcaca ccaaggtag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct cttctcctg agtatggtag cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatgggngt gatgncacca agnagaaaaa gggggaacca 900
ggtagctgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atattttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg ccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcaact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccacg tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaaa ggcccaaaaa ggagacctg gaaaaagtcc gggtaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740
tcctgttctt tcaaaggaag ataccctaat ttgctttctg acccagtgcc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 44

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatth agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttgggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccactgaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggatcccccac tgctcatcat agtgcctacc ttgttaaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatcccagc tagaggccag ggatgggtca 600
totatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag ttttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ctttctcctg agtatgttg cagcgtctta ctcaaaaact 780
gtgacctgtg aggatgcccc aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatgncacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtagctgtt gggtgtttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgaccc tcctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgtct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttc tttgtcttc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccaggccct tctgggtcac 1620

caggacaaaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggtaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740
tcctgttcct tcaaaggaag atacccaaat ttgctttctg acccagtgcc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 45

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatct agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggacct 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtccattt gttctcactg 420
ccaengaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcc ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcetta ggatccccac tgctcatcat agtgccctacc ttgtttaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctattttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcattgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag tttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctcctg agtatggtgg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatggcacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtaoctgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgocctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atattttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagtgtc ttgccagccc 1080

aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccacg tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggtaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctgtaagag gtgccccttc 1740
tctgttctt tcaaaggaag ataccctaat ttgcttctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 46

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

gaattcctgc cagaaagtag agaggtattht agcactctgc caggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaagg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagett tcagctcagg gcttgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggacct 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtccattt gttctcactg 420
ccaongaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
ccctcctta ggateccac tgcctcatcat agtgccctacc tttgttaag tactagtcac 540

gcagtgacac aaggaatgtt tacttttcca aatcccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcattgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag ttttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctcctg agtatgggtg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgcccc aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatgggngt gatgacacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctogaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagttagga tggcaccagg ttcaaggagg 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca tagtttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgtctt caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gatgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc ttgttcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg ccccccctga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaa gggccaaaaa ggagaccctg gaagaagtcc gggttaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggttaagag gtgccccttc 1740
tcctgttctt tcaaaggaag atacccaaat ttctttctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc

1802

<210> 47

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

gaattcctgc cagaaagtag agaggtattt agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttccagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctcttttga tcaccagctt tcagctcagg goctgccaat gagtaaata tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcagggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggateccccc tgctcatcat agtgccctacc tttgttaaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatcccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctattttota tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag tttctcaca ccaagggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctctg agtatgggtg cagcgtctta ctacagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccc aaagacctgc cctgagtgga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatgcacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtagctgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctogaatt ccacacagca gtttttgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctatttact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacacaaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgacccc tccctgcagc aaccccacg tggcaacttt attttettaag 1380
ttattgtctt caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaa gggccaaaaa ggagacctg gaagagctc gggtaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag gttctgaga cctttagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740

29 ; 695 - 700 , 1998) 。 MBL は、生来の免疫系の重要な因子であり、遺伝子多型が存在する。MBL 遺伝子型のグループ「XB」は、IFN に反応しない。ローセンは、MBL の配列について報告している (Immunology, 93, 421 (1998)) 。この文献は引用することにより本明細書に組み込まれる。従って、上記のような Mx A たんぱく質をコードする遺伝子のプロモーター領域の遺伝子診断の共に、またはそれに代わってマンノース結合レクチン (以下、MBL と記す) の遺伝子に関する遺伝子診断を行ってもよい。

IFN の効果に影響を及ぼす MBL の多型部位は、MBL 遺伝子のプロモーター領域の - 221 位 (以下、MBL - 221 と記す) と、MBL 遺伝子のエクソン 1 のコドン 52、54 および 57 に存在する。ここで「- 221 位」の表記は、MBL 遺伝子の転写開始部位を +1 とした場合の位置である。

MBL - 221 の遺伝子型の取り得る塩基は、C または G であり、C の場合にはタイプ X と称し、G の場合にはタイプ Y と称す (この命名法はマッドセンらに従う ; Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, et al. 「プロモーターと構造遺伝子との間の相互作用はヒトマンナン結合蛋白質の最低血清レベルをコントロールする」 J Immunol 1995 ; 155 : 3013 - 20) 。この文献は引用することにより本明細書に組み込まれる。

また、MBL 遺伝子のエクソン 1 のコドン 52、54 およ

caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
 gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
 ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccacg tggcaacttt atttcttaag 1380
 ttattgctct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
 tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
 gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggtcagag 1560
 gcttacaggg ccccccgtga aagtggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
 caggaccaa gggccaaaaa ggagacctg gaaaaagtcc gggttaaggac ccagcaagg 1680
 tctgagctga cttcaccag ggtctgaga ccttgagtat ctggttaagag gtgcccttc 1740
 tctgttctc tcaaaggaag ataccacaaat tctcttctg acccagtgcc ctcagccctc 1800
 tc 1802

<210> 49

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatctt aacctctgc caggccaac gtagtaagaa 60
 atttccagag aaaatgctta cccaggcaag cctctntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
 ccagttaatt ctgggctggg ttgtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
 cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcttgccaat gagtaaata tagttaacag 240
 gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aagatggga ttcaggtggc agatggacct 300
 gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctccagacac ctgggtttcc actcattctc 360
 attccctaag ctaacaggca taagccagct ggaatgcac ggtccattt gttctcactg 420
 ccaengaaag catgtttata gtcttcagc agaaagcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
 cccctcctta ggatccccac tgcctcatcat aggtctacc tttgttaaag tactagtac 540
 gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccacagc tagaggccag ggatgggtca 600
 tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggaagag ggcatgctng gtaaataatgt 660

gttcattaac tgagattaac cttccctgag ttttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ctttctctg agtatgggtg cagcgtctta ctacagaaact 780
gtgacctgtg aggatgocca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatgggcgt gatgncacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggtgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccttcagc aacctccag tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgtctc caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg totcccttct cctgagaagg gattgggcct caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggtcagag 1560
gcttacaggg ccccccctga aagtggggc ctccaggaaa tccagggcct totgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagacctg gaaaaagtc gggtaggac ccagcaagg 1680
totgagctga cttcaccag gttctgaga ccttgagtat ctggtaggag gtgccccttc 1740
tcctgttct tcaaaggaag ataccacaaat ttgtttctg acccagtgcc ctccagcctc 1800
tc 1802

<210> 50

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

gaattcctgc cagaaagtag agaggtattt agcactctgc caggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaagg gaagcaaact 120

ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctcttttga tcaccagctt tcagctcagg gctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
ccccctctta ggatccccac tgctcatcat agtgccctacc tttgttaaag tactagtca 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcattgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag tttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct cctctcctg agtatgttg cagcgtctta ctcaaaaact 780
gtgacctgtg aggatgcccc aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccagc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatgggtgt gatgncacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggtgttct gtctctgca ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgat atattttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagaa gttgttct aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggc aggcattctc gttggttca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattctt ctagtgtga tggcaccagg ttcaagagc 1200
caaagaagag atggagtca caaacaaaa taggtctac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggcagc g aacatct ct actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcacc tccctgca c auctctcag tggcaactt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcac ccactctc atctctgca gtgctcagaa aggtcagtc 1440
tgggtcaagg tctccctct cctgagtg g aatctct caaactctg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcaatctc cttctctcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgca aactctc cctctgca tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaa gggccaaa ggtctctc cctctctc c gggttaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttaccctc ggtctctc cctctctc ctgtgtaagag gtgccccttc 1740
tctgttct tcaaagga cctctctc cctctctc ctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 51

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatctt agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
attccagag aaaatgctta cccaggaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttgggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacagga taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggatcccccac tgcctcctat agtgcctacc ttgtttaaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tctcttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctattttcta tatagcctgc accctgttg taggacagag ggcattgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cctcttgag tttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct cctctctg agtatgggtg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccc accctctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcca accctctg agt gatgnacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggtgtttt gctcttcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatattgagga gactgatgac cctctgtg atattttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctogaattt cctctgcca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacagga accctctg cctgtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagc accctctg cctctg tagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtc cctctgcca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgg accctctg cctctg aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320

ttaattttca ctttgcaccc t tgcagc aacctccacg tggcaacttt atttcttaag 1380
 ttattgctct caggtgcaca c ttcagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
 tgggtcaagg tctcccttct c tgaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
 gcaagaacat agatattaag t tttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
 gcttacaggg cccccctgga t tgggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
 caggaccaa gggccaaaaa t tctg gaaaaagtc gggttaaggac cccagcaagg 1680
 tctgagctga cttcacccag t tgaaga ccttgagtat ctggtaagag gtcccccttc 1740
 tctgttcct tcaaaggaag t taaat ttgtttctg acccagtgcc ctacgcctc 1800
 tc 1802

<210> 52

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

gaattcctgc cagaaagtc tttt agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
 atttcagag aaaatgctt taaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
 ccagttaatt ctgggctgc tcta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
 cctctttgga tcaccagct tagg gcctgccaat gagtaaata tagttaacag 240
 gtccctggagg ggaatcagct tctac aaagatggga ttcagggtgc agatggacct 300
 gaagaggaca tggagaga tct ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
 attccctaag ctaacagp tct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
 ccacngaaag catgttta tgc agcaacgca ggtgtctagg cacagatgaa 480
 cccctcctta ggateccca tat agtgcctacc tttgttaaag tactagtcac 540
 gcagtgtcac aaggaatg tca aatccagc tagaggccag gcatgggtca 600
 tctatttcta tatagcct tctg taggacatag ggcatgctng gtaaataatgt 660
 gttcattaac tgagatta ag ttttc tca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
 ctgtttccat cactccctc tgc agtatctg cagcgtctta ctacagaaact 780

gtgacctgtg aggatgcccc aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatgggggt gatgncacca aggnagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctogaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctatttact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgacccc tccctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgtctc caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc ttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggtaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggttaagag gtgccccttc 1740
tcctgttctc tcaaaggaag atacccaaat ttgctttctg acccagtgcc ctgagccctc 1800
tc

1802

<210> 53

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gaattcctgc cagaaagtag agaggtattt agcactctgc caggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240

gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcc ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcetta ggatccccac tgcctcatcat agtgcctacc ttgtttaag tactagtca 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctattttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag ttttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctcctg agtatggtgg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgccca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatgnacca agggagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcacc tccctgcagc aacctccag tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc ttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gottacaggg ccccttggga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggacaaa gggccaaaaa ggagacctg gaaaaagtcc gggtaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740
tcctgttcct tcaaaggaag ataccctaat ttgtttctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc

1802

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatth agcactctgc caggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta ccaggcaag cctgtntaaa acaccaagg gaagcaaaact 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcaggtggc agatggacc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggatccccac tgctcatcat agtgcctacc tttgttaaag tactagtcac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac ctccctgag tttctcaca ccaagtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct cttctcctg agtatgggtg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgcca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatgncacca aggaagaaaa gggggaacca 900
ggtacgtgtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctogaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtc 1440

tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc ttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gettacaggg cccccctgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggttaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgccccttc 1740
tcctgttct tcaaaggaag atacccaaat ttgctttctg acccagtgcc ctgagccctc 1800
tc 1802

<210> 55

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatct agcactctgc cagggccaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta ccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaac 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagtaaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcagggtggc agatggacc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360
attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtcccattt gttctcactg 420
ccacngaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
cccctcctta ggatccccac tgctcatcat agtgccacc tttgttaaag tactagtca 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag tttctcaca ccaaggtgag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctcctg agtatgggtg cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgcca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tccaggcaa agatggngt gatgncacca aggtagaaaa gggggaacca 900

ggtagctgtt gggtgtttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaaa 1020
acagagattc agctcgaatt ccacacagca gtttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggtcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaacaa taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgcaccc tccctgcagc aacctccacg tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgctct cagggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgctcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggtcagag 1560
gottacaggg cccccctgga aagttagggc ctccaggaaa tccagggcct totgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggttaaggac cccagcaagg 1680
tctgagctga cttcaccag ggttctgaga ccttgagtat ctggtaagag gtgcccttc 1740
tctgttctc tcaaaggaag atacccaaatt ttgctttctg acccagtgcc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 56

<211> 1802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gaattcctgc cagaaagtag agaggtatct agcactctgc cagggccaaac gtagtaagaa 60
atttcagag aaaatgctta cccaggcaag cctgtntaaa acaccaaggg gaagcaaac 120
ccagttaatt ctgggctggg ttggtgacta aggttgaggt tgatctgagg ttgagacctt 180
cctctttgga tcaccagctt tcagctcagg gcctgccaat gagttaatga tagttaacag 240
gtcctggagg ggaatcagct gccagatac aaagatggga ttcagggtggc agatggaccc 300
gaagaggaca tggagagaaa gaggaagctc ctacagacac ctgggtttcc actcattctc 360

attccctaag ctaacaggca taagccagct ggcaatgcac ggtccattt gttctcactg 420
ccaongaaag catgtttata gtcttcagc agcaacgcca ggtgtctagg cacagatgaa 480
ccctcctta ggatccccac tgctcatcat agtgcctacc tttgttaaag tactagtac 540
gcagtgtcac aaggaatgtt tacttttcca aatccccagc tagaggccag ggatgggtca 600
tctatttcta tatagcctgc acccagattg taggacagag ggcatgctng gtaaataatgt 660
gttcattaac tgagattaac cttccctgag ttttctcaca ccaaggtag gaccatgtcc 720
ctgtttccat cactccctct ccttctcctg agtatggtag cagcgtctta ctcagaaact 780
gtgacctgtg aggatgcca aaagacctgc cctgcagtga ttgcctgtag ctctccaggc 840
atcaacggct tcccaggcaa agatggngt gatgncacca aggcagaaaa gggggaacca 900
ggtagtggtt gggctgttct gtctctgcaa ttctttacct tccagaggaa actgcctggg 960
gatatgagga gactgatgtc ctatttgagt atatttttct caactatact gtaactcaa 1020
acagagattc agctgaatt ccacacagca gttgtgact aatagttgtc ttgccagccc 1080
aggaaagtgg cccacaggtc aggccatccc gtgggacaca ggatgaattt ttcttctctg 1140
ggcattgtc atgtcagacc cctattcact tcagtaggga tggcaccagg ttcaagaggc 1200
caaagaagag atggagtcag caaacaaca taggttttac tgggggaatc tgtttacagg 1260
gagatccagc agcagtgggc tggacaggag aacaacaact actggtaaaa acaaatgcag 1320
ttaattttca ctttgacccc tccctgcagc aacctccagc tggcaacttt atttcttaag 1380
ttattgtct caggtgcaca ccatacagtt attgagagca gtgtcagaa aggtcagtcc 1440
tgggtcaagg tctcccttct cctgagaagg gattgggcat caaactcttg aagagagaga 1500
gcaagaacat agatattaag tcacatttcc tttgtcttcc aacaggccaa gggctcagag 1560
gcttacaggg ccccttgga aagttggggc ctccaggaaa tccagggcct tctgggtcac 1620
caggaccaa gggccaaaaa ggagaccctg gaaaaagtcc gggttaaggac ccagcaagg 1680
tctgagctga cttacccag ggttctgaga ccttgagtat ctggttaagag gtgcccttc 1740
tctgttcct tcaaaggaag ataccctaat ttgctttctg acccagtgc ctcagccctc 1800
tc 1802

<210> 57

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

ngtgatggca ccaaggna

18

<210> 58

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

ngtgatgaca ccaaggna

18

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

ngtgatgtca ccaaggna

18

<210> 60

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

ngtgatgccca ccaaggna

18

<210> 61

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

ggtgatgnca ccaaggna

18

<210> 62

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

agtgatgnca ccaaggna

18

<210> 63

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

tgtgatgnca ccaaggna

18

<210> 64

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

cgtgatgnca ccaaggna

18

<210> 65

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

ngtgatgnca ccaaggga

18

<210> 66

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

ngtgatgnca ccaaggaa

18

<210> 67

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

ngtgatgnca ccaaggta

18

<210> 68

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

ngtgatgnca ccaaggca

18

<210> 69

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

acacacccgt ttccaccctg gagaggccag

30

<210> 70

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

tgcgcagtgc tggagtgcgg cctccgctct

30

<210> 71

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

octgtgagga actactgtc

19

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

ggtgcacggt ctacgagacc

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12Q1/68, C12N15/09, C12M1/00, G01N33/53, G01N33/543,
G01N33/566, G01N33/576, G01N37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12Q1/68, C12N15/09, C12M1/00, G01N33/53, G01N33/543,
G01N33/566, G01N33/576, G01N37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICST FILE (JOIS),
GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	HIJIKATA, M. et al., Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. Intervirology 2001.Nov-Dec., Vol.44, No.6, pages 379 to 382	1-33
X	HIJIKATA, M. et al., Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. Intervirology 2000. Mar.-Apr., Vol.43, No.2, pages 124 to 127	1-33
X	MORITA, K. et al., Expression of interferon receptor genes in the liver as a predictor of interferon response in patients with chronic hepatitis C. J.Med.Virol. 1999, Vol.58, No.4, pages 359 to 365	1-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May, 2002 (28.05.02)

Date of mailing of the international search report
11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICSTファイル (JOIS),
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	HIJIKATA, M. et al. Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. Intervirology 2001. Nov-Dec., Vol. 44, No. 6, p. 379-382	1-33
X	HIJIKATA, M. et al. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. Intervirology 2000. Mar-Apr., Vol. 43, No. 2, p. 124-127	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.05.02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高畑 栄二

4 B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MORITA, K. et al. Expression of interferon receptor genes in the liver as a predictor of interferon response in patients with chronic hepatitis C. J. Med. Virol. 1999, Vol. 58, No. 4, p. 359-365	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPB and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. J. Hepatol. 1998, Vol. 29, No. 5, p. 695-700	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. Arch. Virol. 1998, Vol. 143, No. 4, p. 645-651	1-33
Y	NAGAYAMA, K. et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. Hepatology 2000. Mar., Vol. 31, No. 3, p. 745-750	1-33
Y	ANDONOV, A. et al. Subtyping of hepatitis C virus isolates by a line probe assay using hybridization. J. Clin. Microbiol. 1995, Vol. 33, No. 1, p. 254-256	1-33
Y	FORNS, X. et al. Comparative study of three methods for genotyping hepatitis C virus strains in samples from Spanish patients. J. Clin. Microbiol. 1996, Vol. 34, No. 10, p. 2516-2521	1-33
P, Y	WO 01/71031 A2 (TOSHIBA KK) 2001.09.27 & EP 1136570 A2 & JP 2001-333785 A & JP 2001-333786 A & KR 2001096612 A & CN 1333377 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	WO 01/71007 A2 (TOSHIBA KK) 2001.09.27 & EP 1136571 A2 & KR 2001092687 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	JP 2001-149076 A (日本医薬品工業株式会社) 2001.06.05 (ファミリーなし)	1-33
P, Y	JP 2001-136973 A (大塚製薬株式会社) 2001.05.22 (ファミリーなし)	1-33
P, X	三代 俊治 他, ウイルス肝炎研究の今日的基準 臨床化学 2001. Mar. 31, Vol. 30, No. 1, p. 35-42	1-33

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年03月05日 (05. 03. 2002) 火曜日 13時46分16秒

01S1691P

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく国際 出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理 官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	01S1691P
I	発明の名称	疾患に関連する核酸を検出する方法
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	株式会社 東芝
II-4en	Name	KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA
II-5ja	あて名:	105-8001 日本国 東京都 港区
II-5en	Address:	芝浦一丁目1番1号 1-1, Shibaura 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8001 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3457-2512
II-9	ファクシミリ番号	03-3456-3229
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名 (姓名)	橋本 幸二
III-1-4en	Name (LAST, First)	HASHIMOTO, Koji
III-1-5ja	あて名:	229-0031 日本国 神奈川県 相模原市
III-1-5en	Address:	相模原4丁目4-12-703 4-12-703, Sagamihara 4-chome, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-0031 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP



III-2 III-2-1 III-2-2 III-2-4j a III-2-4e n III-2-5j a III-2-5e n III-2-6 III-2-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 橋本 みちえ HASHIMOTO, Michie 150-0001 日本国 東京都 渋谷区 神宮前3丁目17-17-106 17-17-106, Jingumae 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 150-0001 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-3 III-3-1 III-3-2 III-3-4j a III-3-4e n III-3-5j a III-3-5e n III-3-6 III-3-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 三代 俊治 MISHIRO, Shunji 113-0021 日本国 東京都 文京区 本駒込1丁目24-9-301 24-9-301, Honkomagome 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0021 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-4 III-4-1 III-4-2 III-4-4j a III-4-4e n III-4-5j a III-4-5e n III-4-6 III-4-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 太田 裕彦 OOTA, Yasuhiko 165-0026 日本国 東京都 中野区 新井1丁目13-11 13-11, Arai 1-chome, Nakano-ku, Tokyo 165-0026 Japan 日本国 JP 日本国 JP

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名 (姓名)	鈴江 武彦
IV-1-1en	Name (LAST, First)	SUZUYE, Takehiko
IV-1-2ja	あて名:	100-0013 日本国 東京都 千代田区 霞が関3丁目7番2号 鈴榮特許綜合法律事務所内
IV-1-2en	Address:	c/o SUZUYE & SUZUYE, 7-2, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3502-3181
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3501-5663
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	村松 貞男; 橋本 良郎; 河野 哲; 中村 誠
IV-2-1en	Name (s)	MURAMATSU, Sadao; HASHIMOTO, Yoshiro; KOHNO, Akira; NAKAMURA, Makoto
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載 する。)	EP: DE ES FR GB GR IT SE
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載 する。)	CN KR RU US
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、 規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-6欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日から 15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2001年03月27日 (27. 03. 2001)
VI-1-2	出願番号	特願2001-090053
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-2-1	出願日	2001年09月18日 (18. 09. 2001)
VI-2-2	出願番号	特願2001-284112
VI-2-3	国名	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

01S1691P

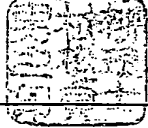

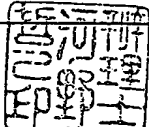
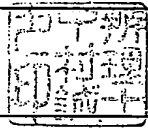
原本（出願用） - 印刷日時 2002年03月05日（05. 03. 2002）火曜日 13時46分16秒

VI-3	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1, VI-2	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て（米国を指定国とする場合）	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書（申立てを含む）	5	-
IX-2	明細書（配列表を除く）	51	-
IX-3	請求の範囲	29	-
IX-4	要約	1	EZABST00. TXT
IX-5	図面	1	-
IX-7a	国際出願に含まれる用紙の枚数（明細書の配列表を除く）	87	
IX-6	明細書の配列表	37	-
IX-7	合計	124	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	✓	-
IX-9	個別の委任状の原本	✓	-
IX-16	コンピュータ読み取り可能なヌクレオチド又はアミノ酸配列表		
IX-16 (i)	規則13の3に基づき提出する国際調査のための写し（国際出願の一部を構成しない）	-	1 フレキシブルディスク
IX-17	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
IX-18	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
IX-18	その他	陳述書	-
IX-18	その他	フレキシブルディスクの記録形式等の情報を記載した書面	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名:	日本語	
X-1	提出者の記名押印		
X-1-1	氏名 (姓名)	鈴江 武彦	

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年03月05日（05. 03. 2002）火曜日 13時46分16秒

01S1691P

X-2	提出者の記名押印		
X-2-1	氏名（姓名）	村松 貞男	
X-3	提出者の記名押印		
X-3-1	氏名（姓名）	橋本 良郎	
X-4	提出者の記名押印		
X-4-1	氏名（姓名）	河野 哲	
X-5	提出者の記名押印		
X-5-1	氏名（姓名）	中村 誠	

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

EP 10670416 US PCT

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 01S1691P	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO2/02030	国際出願日 (日.月.年) 05.03.02	優先日 (日.月.年) 27.03.01
出願人 (氏名又は名称) 株式会社東芝		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICSTファイル (JOIS),
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	HIJIKATA, M. et al. Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. Intervirology 2001. Nov-Dec., Vol. 44, No. 6, p. 379-382	1-33
X	HIJIKATA, M. et al. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. Intervirology 2000. Mar-Apr., Vol. 43, No. 2, p. 124-127	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.05.02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MORITA, K. et al. Expression of interferon receptor genes in the liver as a predictor of interferon response in patients with chronic hepatitis C. J. Med. Virol. 1999, Vol. 58, No. 4, p. 359-365	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. J. Hepatol. 1998, Vol. 29, No. 5, p. 695-700	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. Arch. Virol. 1998, Vol. 143, No. 4, p. 645-651	1-33
Y	NAGAYAMA, K. et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. Hepatology 2000. Mar., Vol. 31, No. 3, p. 745-750	1-33
Y	ANDONOV, A. et al. Subtyping of hepatitis C virus isolates by a line probe assay using hybridization. J. Clin. Microbiol. 1995, Vol. 33, No. 1, p. 254-256	1-33
Y	FORNS, X. et al. Comparative study of three methods for genotyping hepatitis C virus strains in samples from Spanish patients. J. Clin. Microbiol. 1996, Vol. 34, No. 10, p. 2516-2521	1-33
P, Y	WO 01/71031 A2 (TOSHIBA KK) 2001. 09. 27 & EP 1136570 A2 & JP 2001-333785 A & JP 2001-333786 A & KR 2001096612 A & CN 1333377 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	WO 01/71007 A2 (TOSHIBA KK) 2001. 09. 27 & EP 1136571 A2 & KR 2001092687 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	JP 2001-149076 A (日本医薬品工業株式会社) 2001. 06. 05 (ファミリーなし)	1-33
P, Y	JP 2001-136973 A (大塚製薬株式会社) 2001. 05. 22 (ファミリーなし)	1-33
P, X	三代 俊治 他, ウイルス肝炎研究の今日的基準 臨床化学 2001. Mar. 31, Vol. 30, No. 1, p. 35-42	1-33

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00, G01N 33/53, G01N 33/543, G01N 33/566, G01N 33/576, G01N 37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICSTファイル (JOIS),
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	HIJIKATA, M. et al. Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. Intervirology 2001. Nov-Dec., Vol. 44, No. 6, p. 379-382	1-33
X	HIJIKATA, M. et al. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. Intervirology 2000. Mar-Apr., Vol. 43, No. 2, p. 124-127	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 05. 02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4 B

9 2 8 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MORITA, K. et al. Expression of interferon receptor genes in the liver as a predictor of interferon response in patients with chronic hepatitis C. J. Med. Virol. 1999, Vol. 58, No. 4, p. 359-365	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. J. Hepatol. 1998, Vol. 29, No. 5, p. 695-700	1-33
Y	MATSUSHITA, M. et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. Arch. Virol. 1998, Vol. 143, No. 4, p. 645-651	1-33
Y	NAGAYAMA, K. et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. Hepatology 2000. Mar., Vol. 31, No. 3, p. 745-750	1-33
Y	ANDONOV, A. et al. Subtyping of hepatitis C virus isolates by a line probe assay using hybridization. J. Clin. Microbiol. 1995, Vol. 33, No. 1, p. 254-256	1-33
Y	FORNS, X. et al. Comparative study of three methods for genotyping hepatitis C virus strains in samples from Spanish patients. J. Clin. Microbiol. 1996, Vol. 34, No. 10, p. 2516-2521	1-33
P, Y	WO 01/71031 A2 (TOSHIBA KK) 2001.09.27 & EP 1136570 A2 & JP 2001-333785 A & JP 2001-333786 A & KR 2001096612 A & CN 1333377 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	WO 01/71007 A2 (TOSHIBA KK) 2001.09.27 & EP 1136571 A2 & KR 2001092687 A & CN 1333339 A	1-33
P, Y	JP 2001-149076 A (日本医薬品工業株式会社) 2001.06.05 (ファミリーなし)	1-33
P, Y	JP 2001-136973 A (大塚製薬株式会社) 2001.05.22 (ファミリーなし)	1-33
P, X	三代 俊治 他, ウイルス肝炎研究の今日的基準 臨床化学 2001. Mar. 31, Vol. 30, No. 1, p. 35-42	1-33